



**Filipe Ricardo
Rodrigues Gonçalves**

**Tradução e análise crítica de textos sobre doenças
neurodegenerativas**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Teresa Costa Gomes Roberto, Professora Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho à minha família e a todos os que me ajudaram a ultrapassar esta etapa da minha vida

O júri

Presidente

Prof. Doutora Maria Teresa Murcho Alegre
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

Vogais

Prof. Professora Doutora Cláudia da Silva Amaral Santos
Professora Adjunta do Instituto Superior de Contabilidade e
Administração de Aveiro da Universidade de Aveiro (arguente)

Prof. Doutora Maria Teresa Costa Gomes Roberto
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora).

Agradecimentos

Queria agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Maria Teresa Costa Gomes Roberto por toda a ajuda prestada durante a execução deste projeto e durante a minha vida académica passada na Universidade de Aveiro.

Queria também agradecer a todos aqueles que me ajudaram durante esta etapa e me apoiaram não só durante este projeto mas durante a minha vida toda.

Palavras-chave

Doenças neurodegenerativas, metodologias tradutológicas, glossário, tradução de artigos científicos

Resumo

O presente trabalho foi realizado no segundo ano do Mestrado em Tradução Especializada, vertente Saúde e Ciências da Vida, lecionado na Universidade de Aveiro.

Este trabalho propõe a tradução de dois textos de Inglês para Português sobre a temática de doenças neurodegenerativas. Este projeto é composto por uma análise das várias fases que compõem a tradução, o uso de ferramentas de tradução, uma análise crítica dos problemas encontrados incluindo a exploração das metodologias tradutológicas e a criação de um glossário com base nos textos traduzidos. Como este projeto objetivou a tradução de artigos científicos de grande complexidade discursiva, visou-se tratar, de forma mais específica, a tradução de frases longas.

Keywords

Neurodegenerative diseases, translation methodologies, glossary, translation of scientific articles

Abstract

The project under review was carried out in the second year of the Master's degree in Specialized Translation (in the field of the natural and health sciences) at the University of Aveiro.

This project proposes the translation of two texts on the theme of neurodegenerative diseases. It consists of an analysis of the various phases that make up the translation, the use of translation tools, a critical analysis of the problems encountered, including the exploration of translation methodologies and the creation of a glossary based on the translated texts. As this project involved the translation of scientific articles of considerable discursive complexity, we addressed the translation of long sentences as a particular focus-point.

Abreviaturas

LP – Língua de partida

LC – Língua de Chegada

TP – Texto de Partida

TC – Texto de Chegada

CAT – Computer Aided Translation (tradução assistida por computador)

DA – Doença de Alzheimer

DH – Doença de Huntington

DP – Doença de Parkinson

Figuras

Fig. 1 - Interface do MemoQ

Fig. 2 - Tabela traduzida com o MemoQ

Fig. 3 - Várias opções do MemoQ (uma das quais permite juntar segmentos)

Anexos

Anexo 1 - Glossário

Anexo 2 - Texto 1 com tradução

Anexo 3 - Texto 2 com tradução

Índice

1. Apresentação do projeto.....	1
1.1. Introdução.....	1
1.2. Escolha do tema do projeto.....	2
1.3. Caracterização do corpus.....	3
1.4. Objetivos do projeto.....	6
2. Enquadramento teórico e metodológico.....	9
2.1. A tradução.....	9
2.2. Tradução e tradutologia.....	13
3. O processo de tradução.....	15
3.1. A pré-tradução.....	15
3.1.1. Referências textuais.....	19
3.2. Tradução.....	21
3.2.1. Ferramentas de tradução.....	21
3.2.2. MemoQ.....	22
3.2.3. Problemas de tradução.....	26
3.3. Pós tradução	33
4. Reflexão crítica.....	35
5. Notas conclusivas.....	37
6. Referências.....	39

7. Anexos.....	41
7.1. Anexo 1 – Glossário.....	41
7.2. Anexo 2 – Texto 1 com tradução.....	48
7.3 Anexo 3 – Texto 2 com tradução.....	56

1. Apresentação do projeto

1.1. Introdução

No meu terceiro ano de licenciatura decidi continuar a aprofundar os meus conhecimentos na área de tradução com o Mestrado oferecido pela Universidade de Aveiro. Este mestrado culmina num projeto que tem a duração de um ano letivo que deixa ao cargo do aluno a escolha do tema e a sua elaboração, sendo sempre supervisionado por um(a) orientador(a).

O meu projeto em específico consiste na tradução de dois textos relativos a doenças neurodegenerativas, incluindo uma análise crítica dos problemas encontrados envolvendo a exploração das metodologias tradutológicas apresentadas por Amparo Hurtado Albir (2001) e a criação de um glossário com base nos textos traduzidos. Também é abordado o assunto de traduções de frases longas, já que se trata de um problema consistente ao longo das traduções.

Em Outubro de 2013 foi selecionada a temática do projeto, as línguas de trabalho, e os artigos que iriam ser abordados durante o projeto. Após essa fase, foi efetuada a pré-tradução, a tradução e a pós-tradução. Durante o processo de tradução, iniciou-se a seleção dos termos a serem tratados no glossário, já que esta ação é concomitante com a pesquisa terminológica que se vai efetuando e confere robustez e harmonia ao uso dos equivalentes, ao longo da tradução. Pouco depois foi feito o glossário, e de seguida, este relatório (que envolve a revisão das traduções e a análise crítica, incluindo a exploração das metodologias tradutológicas apresentadas por Amparo Hurtado Albir (2001) e também a abordagem do tema sobre as traduções de frases longas).

Este projeto encontra-se dividido em várias partes, nomeadamente:

- A apresentação do projeto, com uma breve introdução que inclui as suas características, as razões que levaram à escolha deste tema, e os objetivos gerais.

- O enquadramento teórico, onde dou conta não só da tradução, da tradutologia, do tradutor e das metodologias tradutológicas, como também de alguns resultados do estudo sobre o tema do projeto.

- O processo de tradução, que inclui a pré-tradução, a tradução em si, e a pós-tradução. Será referida mais propriamente a análise do texto de partida, os seus autores, a linguagem e os textos de referência que me ajudaram a compreender os textos de partida. São referidas as ferramentas utilizadas, incluindo o MemoQ e outras ferramentas (*online* e *offline*) e os problemas encontrados ao longo da tradução. Por fim, abordo a revisão, edição e verificação das traduções.

- A reflexão crítica, onde é feito um resumo do projeto e uma súmula das competências desenvolvidas e do que eu ganhei com a sua execução;

- As notas conclusivas

No final serão incluídas as referências, os apêndices e os anexos.

1.2. Escolha do tema do projecto

Visto que a vertente do Mestrado em Tradução Especializada é Ciências da Saúde, pareceu-me pertinente escolher como assunto do projeto as doenças neurodegenerativas, já que também combina com o meu interesse nessa área particular.

É meu objetivo, assim, usar a tradução dos dois textos escolhidos para dar a conhecer um pouco mais sobre a doença e sobre o que está a ser feito para procurar uma cura para estas doenças que afetam tantos indivíduos por todo o mundo.

Também quis abordar esta temática porque pude presenciar de perto os problemas e pesos que este tipo de doenças traz consigo dentro de uma dinâmica

familiar, podendo, de alguma forma, ajudar na extensão da compreensão deste tipo de doenças com o meu próprio conhecimento, em primeira mão. Durante a minha passagem pela universidade, sempre que tinha a escolha sobre qual o tema ou texto da minha tradução, eu escolhia com rapidez o tema de doenças neurodegenerativas, com esperança de encontrar mais alguma informação em um dos textos que teria de traduzir para avançar o meu conhecimento na área.

Entrei em contacto com estes textos a partir do *site* da Biblioteca do Conhecimento Online, ou “b-on”. A partir daí, usei a ferramenta de pesquisa do *site* para pesquisar textos pertinentes para o meu projeto, e, no início, a minha pesquisa não mostrou resultados positivos, pois só me apareciam textos incompletos, ou então sem acesso aberto - um problema que foi resolvido ao fazer uma pesquisa mais profunda, trazendo resultados mais proveitosos. A partir desses resultados foi simples fazer uma seleção dos textos mais recentes e escolher os que fariam, mais tarde, parte do meu projeto.

1.3. Caracterização do corpus

Os artigos escolhidos para este projeto foram “*Discovering and targeting the basic mechanism of neurodegeneration: The role of peptides from the C-terminus of acetylcholinesterase Non-hydrolytic effects of ache: The actions of peptides derived from the C-terminal and their relevance to neurodegeneration*” publicado em Abril de 2013 e retirado da revista “*Chemico-Biological Interactions*”, uma revista que publica relatórios de pesquisa e artigos de revisão, que analisam a base molecular, celular e/ou bioquímica de resultados toxicologicamente relevantes; foi escrito por Susan Greenfield, uma cientista, escritora, radiodifusora e membro da câmara dos Lordes. Greenfield é professora de Sinapses e de Farmacologia na Universidade de Oxford. Em 1 de fevereiro 2006 foi nomeada como reitora da Universidade de *Heriot-Watt* de Edimburgo. É também diretora da *Royal Institution* da Grã-Bretanha, Professora

Fullerian de Fisiologia, investigadora Sênior (*Fellow*) do *Lincoln College*, Membro Honorário (*Honorary Fellow*) do *St. Hilda's College*.

O texto procura explorar descobertas recentes que conduzem a uma cura para a doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas perspetivando-as como uma ativação aberrante de mecanismos de desenvolvimento com AChE «não colinérgica» como a molécula central. Se for esse o caso, poderá ter sido encontrado um possível tratamento, envolvendo a interceção das ações dos «não-colinérgicos», para uma enfermidade que afeta milhões de pessoas.

Por outro lado temos o texto “*Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease*”, publicado em Outubro de 2011, que foi retirado do “*Canadian Journal of Psychiatry*”, uma revista médica mensal revista por pares, publicada pela Associação Psiquiátrica Canadiana. Abrange todos os aspetos da psiquiatria. Os artigos são publicados em Inglês ou Francês, com resumos em ambas as línguas; e foi escrito por Fadi Massoud, um internista-geriatra que recebeu o seu diploma de medicina da Universidade de Montreal e que adquiriu uma bolsa de investigação para estudar o comprometimento cognitivo, no Centro Sergievsky, na Universidade de Columbia, em Nova Iorque; e Gabriel C Léger, que completou uma bolsa de estudo clínico em neurologia cognitiva e comportamental, onde foi professor assistente e diretor do programa de Especialização em Neurologia, da Universidade de Montreal. Ele também já participou num conjunto de ensaios clínicos relativos ao diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer na Universidade Northwestern.

Este segundo texto procura analisar as diferentes abordagens farmacológicas às manifestações cognitivas, funcionais e comportamentais da Doença de Alzheimer ao pesquisar e analisar a literatura mais relevante no campo do tratamento da Doença de Alzheimer.

O motivo pelo qual eu escolhi este texto foi pelo facto de tratar algo que tem sido objeto de estudo e discussão ao longo dos últimos anos, talvez devido ao número crescente de pessoas afetadas. A neurodegeneração é um hiperónimo para

a perda progressiva da estrutura ou funcionamento dos neurónios, incluindo a morte dos mesmos (Rubinsztein, 2006). Entre as doenças causadas por processos neurodegenerativos estão as doenças de Parkinson, de Alzheimer e de Huntington.

A Doença de Parkinson (DP), por exemplo, é caracterizada por ser uma doença progressiva do movimento, devido à disfunção dos neurónios secretores de dopamina nos gânglios da base, que controlam e ajustam a transmissão dos comandos conscientes vindos do córtex cerebral para os músculos do corpo humano. Isto significa que os principais sintomas são tremor de repouso, rigidez, lentificação do movimento e instabilidade postural. Os Síndromes de Parkinson podem ser divididos em quatro subtipos, de acordo com a sua origem: primário ou idiopático, secundário ou adquirido, parkinsonismo hereditário, e parkinson mais síndromes ou múltipla degeneração do sistema. (Jankovic, 2007).

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência. Não há cura para a doença, que piora o estado de saúde mental do doente, à medida que progride, e, eventualmente, leva à morte. Foi descrita, pela primeira vez, pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, em 1906, e a doença foi designada com o seu nome. Na maioria das vezes, DA é diagnosticada em pessoas com mais de 65 anos de idade, embora o menos prevalente, início precoce de Alzheimer possa ocorrer muito mais cedo. Em 2006, havia 26,6 milhões de pessoas no mundo inteiro com o DA. Está previsto que a Doença de Alzheimer afete uma em cada 85 pessoas, a nível mundial, até 2050.

A Doença de Huntington (DH) é uma perturbação neurológica hereditária caracterizada por causar movimentos corporais anormais e falta de coordenação, também afetando várias capacidades mentais e alguns aspetos da personalidade. O paciente de DH não morre da doença, mas das complicações oriundas destes sintomas e sequelas instaladas, no decorrer da evolução da doença, que é lenta e fatal: tais como fraturas por quedas, anemia devido a desnutrição grave, por não conseguir deglutir, e outras.

1.4. Objetivos do projeto

O objetivo principal deste relatório é descrever o trabalho realizado ao longo do processo tradutológico, designadamente as etapas percorridas para alcançar as traduções realizadas (pré-tradução, tradução, e pós-tradução). Para tal, foi necessário identificar os problemas durante o processo de tradução, e, numa fase seguinte, reunir as soluções encontradas para resolver os problemas. Criou-se, também, um glossário para ajudar durante as traduções, para que as escolhas terminológicas fossem coerentes (não ter palavras no texto de partida com diferentes traduções no texto de chegada). Ainda irei falar das ferramentas e recursos *online* que usei durante o processo da tradução, como, por exemplo, o MemoQ (uma ferramenta CAT, que significa *Computer Aided Translation*), que me ajudou com o problema apresentado anteriormente, pois existe uma opção para criar uma base de dados, que ajuda na obtenção de um glossário (irei desenvolver este aspeto em profundidade mais à frente).

Um outro objetivo deste projeto foi aprofundar não só as minhas proficiências tradutológicas (ao utilizar o MemoQ e outras ferramentas), mas também os meus conhecimentos na área específica que este projeto aborda e também, ao abordar as metodologias tradutológicas de Amparo Hurtado Albir (2001) conseguir uma visão mais enriquecida da tradução em geral.

Um objetivo que adveio da análise dos textos de partida e das suas traduções foi a consideração dos problemas que surgem das traduções com uso frequente de frases longas, especialmente neste caso, visto o texto ter um elevado nível de dificuldade discursiva e conceptual por ser altamente especializado.

As línguas de trabalho escolhidas para este projeto foram o português e o inglês; e como estou muito mais familiarizado com a língua portuguesa (visto ser a minha língua nativa) decidi torna-la a língua de chegada, produzindo assim uma tradução com mais qualidade. Outra razão pela qual escolhi o português como língua de chegada foi o público-alvo. Como eu creio que o público-alvo das traduções

destes textos são os professores e alunos da área das doenças neurodegenerativas em Portugal, acho que a existência de textos nesta área na sua língua materna facilitaria a comunicação. Outra razão prende-se com o objetivo de manter a língua portuguesa provida de terminologia ativa e disponível, evitando, desta maneira, o uso excessivo de anglicismos. A tradução de textos científicos para a língua portuguesa contribui decisivamente para fornecer material de formação a estudantes neste domínio.

Outras pessoas, como jornalistas e repórteres também poderão dar uso a estas traduções para as suas reportagens (algo que tenho visto acontecer com crescente frequência hoje em dia), após fazer um ajuste para o público em geral, dando a conhecer a ainda mais pessoas os pormenores especificados ao longo da tradução na área das doenças neurodegenerativas.

2. Enquadramento teórico e metodológico

2.1. A tradução

Giovanna Scocchera, numa entrevista ao blog “Authors & Translators”, diz:

I see translating as a sort of 'confined freedom' or 'free confinement', because while it is certainly true that this job gives you some extent of freedom from fixed schedules and duties – although deadlines and time constraints do exist for translators too! – it challenges you with the creation of something that needs to be kept within certain boundaries, must fit in and adapt to a shell that is already there.

Scocchera (2013)

Um tradutor tem liberdade para moldar um texto da LP (Língua de Partida) para a LC (Língua de Chegada), mas como é óbvio não pode fazer tudo o que quer com um texto, caminhando numa fina linha, como refere Nord (1988:25), dizendo que o conceito de equivalência está ligado com o conceito de fidelidade, o que nos remete para a discussão entre tradução literal e tradução livre, referindo que

A linha entre a fidelidade (ser fiel ao texto) e servilismo (ser demasiado fiel), por um lado, e liberdade (ser livre) e libertinagem (ser demasiado livre, ou seja, adaptar ou até mesmo parafrasear) por outro, traça-se segundo o critério que uma versão demasiado fiel ou demasiado livre não é equivalente ao original e não se pode chamar de tradução.

Nord (1988:25)

Tendo então de se seguir a intenção do autor do texto original são para isso requeridos de um tradutor certos atributos, como: um bom conhecimento da língua, escrita e falada, da qual ele está a traduzir (a LP); um excelente domínio da língua para a qual vai traduzir (a LC); familiaridade com o assunto do texto a ser traduzido; uma profunda compreensão dos correlatos etimológicos e idiomáticos entre as duas línguas; e um sentido afinado de quando pode usar a metáfrase (“traduzir literalmente”) e, quando a paráfrase, de modo a assegurar uma verdadeira tradução em vez de equivalentes espúrios entre a Língua de Chegada e a Língua de Partida.

De acordo com Albir (2001:252) existem quatro métodos de tradução que podem ser utilizados pelos tradutores:

- O método interpretativo-comunicativo, que se centra na compreensão e reexpressão do sentido do texto de partida (TP) conservando, ao mesmo tempo, a mesma finalidade do TP produzindo então o mesmo efeito no destinatário da tradução;

- O método literal, que se foca na reconversão dos elementos linguísticos do texto original, traduzindo palavra por palavra, frase por frase, a morfologia, sintaxe e/ou significado do texto original. Este método não tem o objetivo de fazer a tradução cumprir a mesma finalidade, mas sim reproduzir o sistema linguístico do texto de partida, quer seja por razões pessoais (na tradução de um poema), ou pelo uso que será dado à tradução. A tradução de descrições de patentes e algum discurso jurídico faz uso frequente deste método, por forma a evitar inconformidades que possam surgir de processos tradutológicos mais livres.

- O método livre, onde não se procura transmitir o mesmo sentido que o texto original, ainda mantendo-se funções similares e a mesma informação. Isto acontece quando, por exemplo existe uma mudança no destinatário (por exemplo, para crianças).

- O método filológico, no qual são adicionadas notas com comentários filológicos, históricos, etc. O texto original torna-se num objeto de estudo, com um público-alvo de estudantes ou eruditos dessa área (por exemplo, traduções com notas para fins didáticos)

Para as traduções executadas neste projeto o método utilizado foi o interpretativo-comunicativo, visto ser o que melhor se aplica ao tipo de texto traduzido. Por que é que é este o método escolhido? O método literal é demasiado rígido visto ser uma tradução de palavra por palavra, só tendo em conta o sentido linguístico. O método livre seria um bom candidato se o público alvo do texto fosse

um tipo de pessoa que não conseguisse compreender a nomenclatura específica dos textos. O método filológico não poderia ser, pois este tipo de texto não permite tal liberdade com a tradução (não me é permitido analisar com notas de rodapé o assunto tratado nestes textos, pois isso iria complicar desnecessariamente a mente do leitor, que não está à espera de tal coisa por parte do tradutor).

É claro que durante a tradução existem dificuldades. Nord (1988) define o problema de tradução como “um problema objetivo que todo o tradutor (independentemente do seu nível de competência e das condições técnicas do seu trabalho) deve resolver durante o decurso de uma determinada tarefa de tradução”; enquanto as dificuldades de tradução “são subjetivas e têm que ver com o próprio tradutor e as suas condições de trabalho particulares”. Segundo Nord, os problemas de tradução que possam parecer difíceis para um tradutor principiante não vão deixar de ser um problema, mesmo depois que o tradutor tenha aprendido a lidar com eles, pois podem voltar a ser um problema se o tradutor tiver de o resolver sem os recursos técnicos necessários.

Nord (1988:168) distingue então quatro tipos de dificuldades:

- As dificuldades específicas do texto, que estão relacionadas com o grau de compreensibilidade do texto original, e que se podem descobrir ao rever os fatores intertextuais durante o processo de análise textual;
- As dificuldades que dependem do tradutor, aquelas que existem até para o tradutor “ideal” com experiência, ainda que essa mesma experiência o tenha ensinado a lidar com as mesmas e a superá-las;
- As dificuldades pragmáticas, que estão relacionadas com a natureza da tarefa tradutora, com o seu encaixe no contexto comunicativo e de acordo com a finalidade que pretende alcançar;

- As dificuldades técnicas, que estão relacionadas com a especificidade do tema tratado no texto (no caso das minhas traduções, seriam as dificuldades que advêm do tema da neurodegeneração).

Em relação aos problemas da tradução, Nord(1988:151) diferencia quatro tipos:

- Os textuais, que surgem de características particulares do texto de partida (por exemplo, os jogos de palavras);

- Os pragmáticos, que surgem a partir da natureza da prática tradutória. Por exemplo na frase: “Can you change the settings for the AVG antivirus update manager?”, não se sabe se essa pergunta é um pedido de informação ou um pedido para tomar uma ação. Para resolver este tipo de problemas é necessário verificar os fatores extratextuais do texto de partida;

- Os culturais, que surgem a partir das diferenças existentes nas normas e convenções entre a cultura de partida e a cultura de chegada;

- Os linguísticos, que surgem a partir das diferenças estruturais entre a língua de partida e a língua de chegada.

Todos estes problemas e dificuldades resultam em possíveis erros cometidos ao longo da tradução pelos tradutores. E o que causa com que os tradutores cometam esses erros? Séguinot (1989:76 s.) dá-nos algumas explicações das várias causas:

- A capacidade humana de processamento cognitivo é limitada;
- Limitações de tempo;
- Efetuar outras tarefas ao mesmo tempo (atender o telefone, por exemplo)
- O acesso ao conhecimento, já que existem tipos distintos de organização da informação, e formas distintas de ativar a organização; para além disso, os

indivíduos partilham as redes de *nuances* para os conceitos mais ou menos similares, mas não necessariamente idênticos;

- Aspectos relacionados com a produção da tradução, se é ditada, digitada, ou escrita à mão, já que estas formas de produção requerem um esforço por parte de determinados grupos de músculos e um certo nível de atenção em determinados momentos da sua finalização (como no final das linhas, ou ecrãs).

Durante a tradução dos dois textos o maior problema foi do teor técnico, visto que os textos de partida, sendo científicos, tinham uma alta concentração de expressões específicas do tema tratado, sendo difícil encontrar equivalências satisfatórias de uma maneira rápida e fluente. Este problemas serão explorados em profundidade durante a análise crítica das traduções.

2.2. Tradução e tradutologia

Existe uma relação óbvia e próxima entre tradução e tradutologia. Tão próxima que convém fazer uma distinção entre estas duas áreas. Em primeiro lugar temos a tradução, cuja definição é apresentada por Namit Bhatia (1992:1051) como: “Translation is the communication of the meaning of a source-language text by means of an equivalent target-language text”. A tradução é por isso um saber fazer, uma competência, que consiste em recorrer ao processo da tradução, resolvendo assim os problemas que aparecem, e cujo conhecimento se adquire, fundamentalmente, pela prática (Albir, 2001:25).

A tradutologia, por outro lado, é a disciplina que estuda a tradução. Trata-se então de algo baseado no saber sobre a prática tradutora, sendo uma disciplina científica que necessita de construir relações com muitas outras disciplinas para poder avaliar e estudar corretamente a tradução (Albir, 2001:25).

Outra distinção será a de vários tipos de traduções, nomeadamente: a tradução intersemiótica, intralinguística e interlinguística. Jakobson foi quem primeiramente fez esta distinção dizendo que: a tradução intralinguística ou reformulação (ou rewording) é uma interpretação dos sinais verbais através de outros sinais na mesma língua; a tradução interlinguística ou tradução propriamente dita (ou translation proper) é uma interpretação dos sinais verbais através de qualquer outra língua; e que a tradução intersemiótica ou transmutação (transmutation) é uma interpretação dos sinais de um sistema não-verbal (Jakobson, citado por Albir, 2001:26)

3. O processo da tradução

3.1. A pré-tradução

Gouadec (2007:20 s.) menciona:

“The activities involved in providing a translation service are organised into three phases:

1. Pre-translation
2. Translation
3. Post-translation

Pre-translation includes anything that takes place up to the moment the translator actually receives the material for translation: everything that has to do with getting the job, writing out estimates, negotiating, getting the specifications right, contracting.”

Normalmente, a pré-tradução é o primeiro contacto do tradutor com o texto. É o momento em que se procede à análise do documento, verificando a fonte, os autores, a publicação e as características da tipologia textual (o público-alvo, a densidade terminológica, o registo, a linguagem, os aspetos gráficos, entre outros). Esta fase é essencial ao processo de tradução, uma vez que é necessário que o tradutor leia atentamente o texto, procurando compreender ao máximo o assunto abordado, através da consulta de textos de referência. Esta fase contribui para a fiabilidade da tradução, devido ao conhecimento aprofundado do texto de partida.

Nord (1988:35) afirma:

In professional translation, source texts are very often defective, and yet they have a communicative function, which they normally fulfill, and, what is more, they have to be translated. Like any other receiver, translators will recognize the defects and compensate for them, both in the comprehension and in the transfer phase, by their competence of text reception and their general knowledge of the world.

Isto basicamente implica que o tradutor, durante a sua primeira análise do texto, e durante a tradução, terá de estar atento a vários erros que podem ter sido cometidos durante a elaboração do texto de partida e reparar/melhorar o dito texto. Tudo isto é feito com a função comunicativa em conta, já que os fatores da situação comunicativa no qual o texto é usado são extremamente importantes para a análise do texto, pois determinam a sua função comunicativa. Nord (idib) chama a estes fatores de “extratextual factors” ou fatores extratextuais e passa a mencionar quais são os fatores que ela considera extratextuais, usando variadas perguntas para os determinar, tais como:

- O autor do texto (“Who?”);
- A sua intenção (“What for?”);
- O meio pelo qual o texto é transmitido (“By which medium?”);
- O local (“Where?”) e o momento (“When?”) da produção e receção do texto;
- O motivo para a sua comunicação (“Why?”)

Ao aplicar estas questões aos textos escolhidos para este projeto temos uma parte da pré-tradução, que neste caso seria (para o primeiro texto):

- Autor - Susan Greenfield;
- Intenção - Dar a conhecer o processo para descobrir e identificar o mecanismo básico da neurodegeneração para tentar criar um tratamento eficaz para este tipo de doenças;
- Meio – “Chemico-Biological Interactions” (revista da área)
- Local e momento da produção e receção do texto - Departamento de Farmacologia, Oxford, 2013;

- Motivo - Dar a conhecer mais informação sobre este tipo de doença e o seu tratamento.

No segundo texto escolhido para este projeto, os fatores extratextuais são:

- Autores - Fadi Massoud, Gabriel C Léger;
- Intenção - Analisar as diferentes abordagens farmacológicas às manifestações cognitivas, funcionais e comportamentais da Doença de Alzheimer;
- Meio - “The Canadian Journal of Psychiatry”;
- Local e momento da produção e receção do texto - Ontário, 2011;
- Motivo - Contribuir para o avanço na área das doenças neurodegenerativas, em específico, a Doença de Alzheimer.

Depois dos fatores extratextuais temos os fatores intratextuais, que são, de acordo com Nord (1988:41) “factors relating to the text itself, including its non-verbal elements” e também podem ser determinados por várias perguntas, como:

- O assunto abordado pelo texto (“On what subject matter?”);
- A informação apresentada no texto (“What?”);
- As pressuposições do conhecimento feitas pelo autor (“What not?”). De notar que se entende isto como o que o autor espera que os leitores já conheçam da substância do texto: dos conceitos abordados e da forma com estes são apresentados;
- A composição ou construção do texto (“In what order?”);
- Os elementos paralinguísticos ou não-linguísticos que acompanham o texto (“Using which non-verbal elements?”)
- As estruturas sintáticas (“In what kind of sentences?”)

- As características supra-segmentais de registo (“In which tone?”)

Ao aplicar estas questões aos textos escolhidos para este projeto temos outra parte da pré-tradução, que neste caso seria (para o primeiro texto):

- O assunto abordado pelo texto - Neurodegeneração
- A informação apresentada no texto - Efeitos não-hidrolíticos da AChE, as ações dos péptidos derivados a partir do C-terminal e a sua relevância para a neurodegeneração
- As pressuposições do conhecimento feitas pelo autor - Conhecimentos de bio-química e neurodegeneração, mais propriamente de conceitos como acetilcolinesterase, a Doença de Alzheimer (o seu funcionamento), de entre outros;
- A composição ou construção do texto - Introdução, corpo do texto (com a exposição da sua teoria), conclusão;
- Os elementos paralinguísticos ou não-linguísticos que acompanham o texto – formatação do texto (em duas colunas), tabelas, imagens e logótipo da revista;
- As estruturas sintáticas - As frases são na sua maioria longas;
- As características supra-segmentais de registo – Este texto tem um tom formal, indicativo do registo académico/investigativo

No segundo texto escolhido para este projeto, os fatores intratextuais são:

- O assunto abordado pelo texto - Doença de Alzheimer
- A informação apresentada no texto - Análise das diferentes abordagens farmacológicas às manifestações cognitivas, funcionais e comportamentais da Doença de Alzheimer usando o método de pesquisa e análise da literatura mais relevante no campo do tratamento da Doença de Alzheimer;

- As pressuposições do conhecimento feitas pelo autor – neurodegeneração e farmacologia, mais propriamente de conceitos como colinesterase, memantina, amilóide, de entre outros
- A composição ou construção do texto - Introdução, corpo textual, conclusão;
- Os elementos paralinguísticos ou não-linguísticos que acompanham o texto - formatação do texto (em duas colunas), tabelas, figuras;
- As estruturas sintáticas - As frases são na sua maioria longas;
- As características supra-segmentais de entonação – Tom formal.

3.1.1. Referências textuais

Antes da tradução ser iniciada, é necessário conhecer a área sobre a qual o texto de partida incide para poder ser feita uma tradução com a melhor qualidade possível. Para isso é imprescindível haver uma pesquisa prévia de textos relacionados com a área. No caso deste projeto exploraram-se textos paralelos sobre neurodegeneração e doenças neurodegenerativas, para constituírem um corpus de referência onde se poderá alicerçar o conhecimento sobre estas temáticas e se possa analisar o tipo de discurso usado no domínio. O maior número de referências usadas está em textos online, devido ao seu rápido acesso . De seguida apresento uma lista das minhas referências textuais usadas neste projeto:

Em português

-<http://repositório.aberto.up.pt/bitstream/10216/62308/2/NEUROEPIDEMIOLOGIA%20NO%20MUNDO%20%20O%20PARTICULAR%20DE%20PORTUGAL.pdf> (Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina com o título “NEUROEPIDEMIOLOGIA NO MUNDO: O PARTICULAR DE PORTUGAL”)

- <http://alzheimerportugal.org/pt/> (*site sobre a Doença de Alzheimer*)

Em inglês

- <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/69605/2/955705.pdf>

(Dissertação de Mestrado em *Biomedical Engineering* com o título “Alzheimer’s disease: development of an immunosensor for amyloid beta detection”)

- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/degenerativediseases.html> (*site da MedlinePlus*)

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051204> (*site da PubMed, biblioteca americana do instituto nacional de saúde americano*)

- http://www.nature.com/npg_company_info/index.html (*site de uma editora de artigos científicos e médicos*)

- <http://www.neurobiologyofaging.org/aims> (*site de uma editora de artigos científicos e médicos*)

-

<http://works.bepress.com/cgi/viewcontent.cgi?article=1022&context=rbrookmeyer>

(trabalho de Ron Brookmeyer, Elizabeth Johnson, Kathryn Ziegler-Graham, H. Michael Arrighi, com o título “FORECASTING THE GLOBAL BURDEN OF ALZHEIMER’S DISEASE”)

Em relação às páginas web informativas ou de divulgação científica (Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer, *MedlinePlus*, *PubMed*, *Nature Publishing Group*, *Neurobiology of Aging*, *FORECASTING THE GLOBAL BURDEN OF ALZHEIMER’S DISEASE*) estas permitiram-me aprofundar os meus conhecimentos sobre as doenças abordadas nos artigos que escolhi traduzir, facilitando o meu trabalho. Um fator muito importante que me ajudou imensamente foi a Dissertação de Mestrado em *Biomedical Engineering* com o título “Alzheimer’s disease: development of an immunosensor for

amyloid beta detection”. Visto que se trata de uma dissertação de Mestrado, permiti-me a familiarização com o tipo de linguagem usada neste tipo de trabalho relacionado com doenças neurodegenerativas.

De seguida irá ser analisada a tradução propriamente dita, ou seja, os recursos utilizados (dicionários, glossários e bases de dados), as ferramentas CAT e as dificuldades durante a tradução.

3.2. Tradução

Gouadec (2007:13) menciona que a tradução está dividida em três fases: pré-transferência, transferência e pós-transferência. A pré-transferência inclui todas as operações até à tradução em si, incluindo a preparação do material, procura de documentação, alinhamento, consolidação de memória, etc.

A transferência é a atividade central bem conhecida de mudar (o texto) para outra combinação de língua e cultura.

A pós-transferência está relacionada com tudo o que tem de ser feito para que o trabalho esteja de acordo com os requisitos de qualidade, para que a tradução possa ser entregue (engloba a revisão dos textos traduzidos, envolvendo a sua edição para ser entregue a quem requisitou dita tradução.)

3.2.1. Ferramentas de tradução

Após a análise dos textos de partida e de uma pesquisa sobre o material sobre o qual os textos incidem, é iniciada a tradução dos textos. Esta etapa é realizada com a ajuda de ferramentas existentes para facilitar a tradução e tornar o processo mais célere. É claro que mesmo com estas ferramentas continuam a existir dificuldades que os tradutores terão de ultrapassar no caminho para uma tradução de qualidade.

Muitas destas ferramentas estão disponíveis *online* para um mais fácil acesso por parte do tradutor, de entre os quais se destacam os dicionários e glossários *online*, pois tornaram mais fácil a tarefa de traduzir e contribuíram muito positivamente, em termos de poupança de tempo durante a resolução de problemas. Algumas destas ferramentas foram:

Em termos de dicionários:

- Infopédia (<http://www.infopedia.pt/>);
- Priberam (<http://www.priberam.pt/>);

Em termos de glossários e bases de dados terminológicos:

- IATE (<http://iate.europa.eu/>)
- ProZ (<http://www.proz.com/pts>)

Uma outra ferramenta que existe e deve ser utilizada como poderoso motor de busca que é o Google (<https://www.google.pt/>), pois pode ajudar a reafirmar um termo ou a encontrar uma solução mais recôndita. O motor de busca do Google, como todas as outras ferramentas que ajudam no processo de tradução, ajudam na verificação de termos mais difíceis, isto é, pode ser usada para dar uma visão mais alargada e certa das soluções encontradas utilizando as ferramentas acima descritas.

3.2.2. MemoQ

O MemoQ é uma ferramenta CAT (**C**omputer **A**ssisted/**A**ided **T**ranslation), ou TAC (**T**radução **A**ssistida por **C**omputador, em português), isto significa que o tradutor usa *software* específico para suportar e facilitar o processo da tradução. De notar que CAT não deve ser confundido com MT (**M**achine **T**ranslation), ou TA (**T**radução **A**utomática, em português), que é um processo automático de tradução de uma língua para a outra através do computador (algo como Google Translate). No seu nível básico, a TA usa uma substituição simples de palavras de uma língua para

a outra, e como é óbvio não é algo que possa ser usado para frases ou textos, pois é necessário reconhecer as *nuances* numa língua para a traduzir efetivamente (mas é relativamente apropriado para a tradução de uma só palavra). Esta ferramenta também pode ser utilizada para textos formulaicos ou padronizados se bem que tem de ser supervisionada por um tradutor que fará a pós-edição para se poder usar. A TA é usada como base para a tradução, para reduzir o tempo gasto mesma, embora se possa dizer que o tempo que se passa a rever o texto e a corrigir os erros dados pelo computador não vale o tempo que é poupado no processo tradutório.

O MemoQ é extremamente eficaz para o tipo de tradução que foi feito neste projeto – a tradução científica. Isto devido ao facto de serem traduções com um formato digital e, como são traduções científicas, existem vários termos e expressões que aparecem frequentemente. Como o MemoQ tem uma opção onde pode ser criada uma base de dados específica para aquela tradução, à medida que a tradução progride, pode ir-se constituindo esta base de dados que depois pode ser utilizada para outras traduções que incidam sobre a mesma temática. Este processo também permite partilhar as nossas bases com outros tradutores e termos acesso a bases de dados criados por outros utilizadores.

Existem outros programas que ajudam a tradução, como o SDL Trados (que tive a oportunidade de usar durante a minha licenciatura em Tradução), o Wordfast, entre outros; mas para este projeto, escolhi usar o MemoQ por várias razões: pelo facto de ter uma interface intuitiva, ter várias funções como parte integrante do *software* de base (o Trados necessita de um programa chamado Multiterm para gerir a terminologia), e visto que a Universidade de Aveiro é parceira com o MemoQ Portugal, o que permite que os docentes tenham acesso ao programa e os estudantes da área de Tradução (incluindo o Mestrado em Tradução Especializada) tenham condições especiais de utilização durante o seu período de estudo na Universidade e mesmo no início da sua vida profissional.

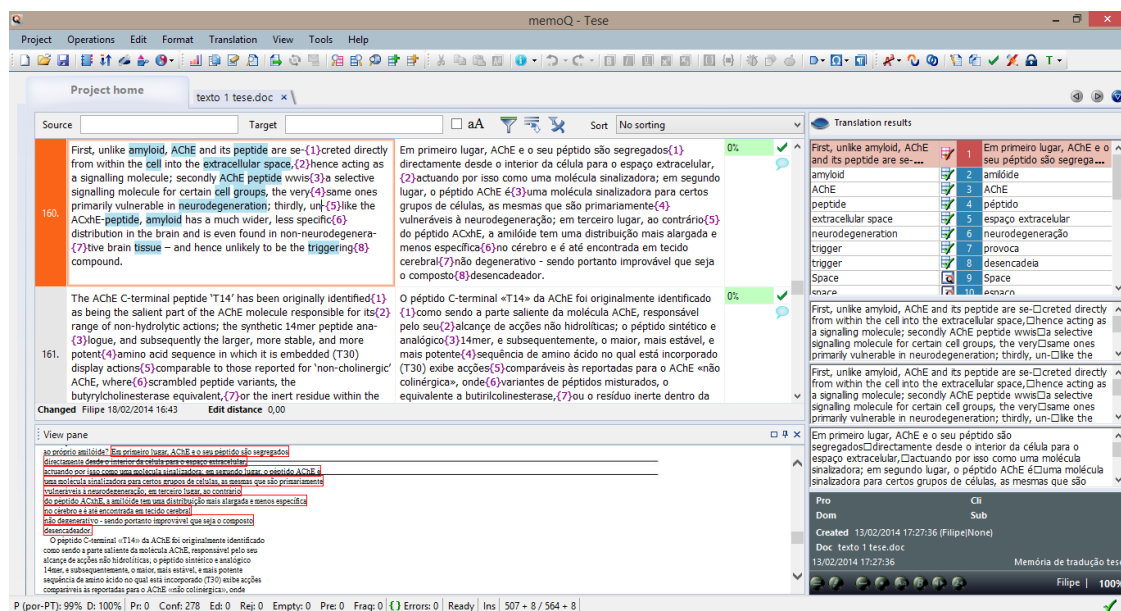


Fig. 1 – Interface do MemoQ

Antes de ter iniciado o meu projeto já tinha sido avisado por um colega do mesmo ramo do Mestrado em Tradução especializada que o MemoQ não iria trabalhar bem com o formato .pdf, e pude constatar esse facto e confirmar que ao usar o formato .pdf não aparecia a pré-visualização do documento que eu estava a traduzir (a caixa de texto na parte inferior esquerda da Fig. 1). Ao converter o documento .pdf para .word já pude aceder à pré-visualização do documento traduzido no MemoQ. Foi bastante difícil encontrar a ferramenta para converter o texto, e só com a ajuda do meu amigo cheguei a uma ferramenta que me permitia converter o texto todo (alguns programas só convertiam duas ou três páginas).

Com o texto convertido, todas as tabelas com palavras que seriam difíceis de traduzir na sua formatação original foram traduzidas com sucesso, após a sua conversão como se poderá confirmar na Figura 2.

Figura 1 hipótese de cascata amiloide na DA

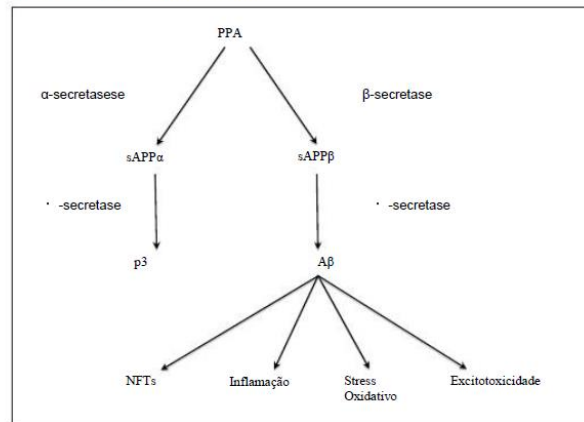


Fig. 2 – Tabela traduzida com o MemoQ

Ao iniciar o projeto com o MemoQ é necessário escolher o título do projeto, as línguas a serem usadas, criar uma base de dados e depois disso é preciso importar o documento com o texto de partida.

Um problema que eu tive com o MemoQ foi a necessidade de juntar alguns segmentos da frase, agrupando-os, visto que o MemoQ fragmenta as frases dependendo da formatação do texto (na conversão de .pdf para .word, o texto ficou um pouco distorcido, ou pelo menos foi assim que foi percebido pelo MemoQ). Para ultrapassar este entrave, foi necessário selecionar os segmentos que queria juntar e clicar em “Join segments” ou simplesmente carregar em Ctrl+J, como se pode ver pela Fig. 3.

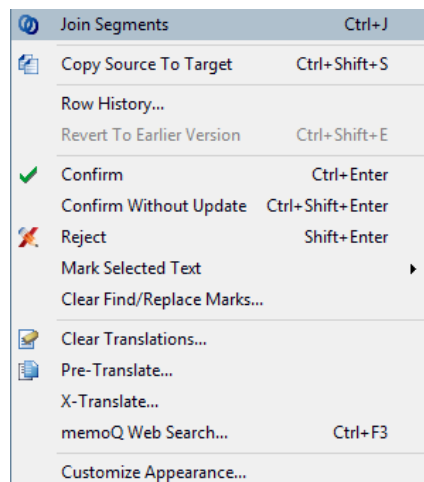


Fig. 3 – Várias opções do MemoQ (uma das quais permite juntar segmentos)

3.2.3. Problemas de tradução

Antes da tradução ter sido iniciada (na fase de pré-tradução) e, mais tarde, durante o processo de tradução, registei alguns elementos que me trouxeram mais dificuldades, com o objetivo de os discutir e avançar com possíveis vias de ação. Apresento estas dificuldades e incluo possíveis soluções para cada problema.

- C-Terminus = C-Terminal

Em primeiro lugar tive de achar o que o “C” em “C-Terminal” queria dizer. Depois de descobrir que queria dizer “carboxyl” e que fazia parte de uma das extremidades da cadeia peptídica. A partir daí foi necessário encontrar o equivalente na língua portuguesa.

Contextualização na LC

http://books.google.pt/books?id=bGzbgGZ_A9UC&pg=PA1148&lpg=PA1148&dq=%22C-terminal%22+da+acetilcolinesterase&source=bl&ots=ue1u3ljZhd&sig=58mCFov62ubRrKjcksuai4SuvNA&hl=en&sa=X&ei=VJ2kU5GnJcix0AW3ioHgCg&ved=0CE4Q6AEwBTgK#v=onepage&q=%22C-terminal%22%20da%20acetilcolinesterase&f=false

-Alpha-7 receptor = Recetor Alfa-7

Comecei por encontrar uma tradução para espanhol de um termo da mesma área que envolve a mesma palavra, o que me deu uma ideia de qual seria a tradução em português (<http://www.proz.com/?sp=gloss/term&id=18927353>). Uma outra coisa a notar é que não consegui encontrar esse termo em português com as novas regras da língua portuguesa, levando-me a pensar que a internet ainda não está atualizada.

Contextualização na LC

<http://quimicalzheimer.wordpress.com/2013/02/23/agonistas-de-receptores-colinergicos/>

-Posit = Pressupor

Inicialmente procurei o significado desta palavra em Inglês, pois me pareceu ser uma palavra estranha, e após o encontrar (*to assume or affirm the existence of*) foi relativamente fácil encontrar a tradução adequada para a tradução. Aqui o problema foi eu estar habituado a terminologia mais simples no Inglês (neste caso, esta palavra não seria problema se fosse um sinónimo como *presuppose*).

-Fails to account for = Não tem em conta

Eu cheguei a esta solução depois de ter lido o texto de partida novamente, e devido à minha experiência como tradutor, não houve necessidade de usar ajuda “exterior”.

-Could amount to = Poderia constituir

Esta dificuldade em particular só existe porque “amount” pode ser interpretado de várias maneiras, dependendo do contexto. Ao ler atentamente o texto de partida é relativamente fácil de saber que tipo de interpretação deve ser feito neste caso.

-Peptides = Peptídeos

A palavra “peptides” tem duas traduções: péptidos e peptídeos, coisa que verifiquei durante a minha pesquisa. A razão pela qual eu escolhi como tradução a palavra “peptídeos” foi porque essa é a palavra mais usada em textos especializados.

Contextualização na LC

<http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revista-portuguesa-cardiologia-334/artigo/utilidade-do-doseamento-do-peptideo-natriuretico-tipo-b-90230025>

-Cleave = Clivar

Para resolver este problema, primeiro tive de encontrar o significado específico do verbo “to cleave”. O dicionário Merriam-Webster deu-me o significado em relação ao tema desta tradução em específico: “to subject to chemical cleavage <a protein cleaved by an enzyme>”. A partir dessa definição foi fácil encontrar no dicionário da língua portuguesa Priberam uma definição parecida, trazendo um fim a este problema.

Contextualização na LC

<http://www.priberam.pt/dlpo/clivagem>

<http://www.interaula.com/versao1.3/biologia/Clivagem%20do%20zigoto.htm>

-Protein expression = Expressão proteica

Como “expressão da proteína” não poderia ser a solução para este problema pois, depois de uma pesquisa em textos de especialidade revelar que essa hipótese era demasiado literal, foi necessário pesquisar textos relacionados com o tema da tradução para chegar a uma solução satisfatória.

Contextualização na LC

<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1069/737>

-Clinical trials = Ensaios clínicos

O problema aqui é a palavra “trials” que pode ter mais de um significado. Ao fazer uma pesquisa aprofundada da expressão e ao ler o texto de partida para verificar o contexto do termo, cheguei rapidamente a uma solução adequada.

Contextualização na LC

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS

-APP = PPA

Para resolver o problema primeiro tinha de descobrir o que é que “PPA” (proteína precursora de amilóide) queria dizer em inglês para ter uma base para a minha procura. Depois de descobrir essa informação foi fácil encontrar uma tradução aceitável.

Contextualização na LC

<http://quimicalzheimer.wordpress.com/2013/01/15/placas-senis-peptideo-beta-amiloides-a-doenca-de-alzheimer/>

-Titrate = Titular

Eu desconhecia completamente este termo por isso a primeira coisa a fazer foi procurar o seu significado em inglês para poder encontrar o seu equivalente em português. Depois disso encontrei uma palavra com a mesma conotação para usar na minha tradução.

Contextualização na LC

[http://www.infopedia.pt/\\$titulacao;jsessionid=kKjVkZ8OIdw638KsnBYaxA](http://www.infopedia.pt/$titulacao;jsessionid=kKjVkZ8OIdw638KsnBYaxA)

-RCT = ECR

O texto de partida dá-me logo no início o significado de RCT, que é “randomized controlled trial”, dando-me uma vantagem na tradução do termo. Primeiro procurei um pouco mais de dados sobre o termo. Em seguida encontrei um texto traduzido que falava de ECRs (ensaios clínicos randomizados), tendo então uma base para a minha tradução.

Contextualização na LC

http://www.cfww.org/docs/pub/edition11/outcomes_portuguese.pdf

-Disorders = Perturbações

Numa fase inicial a tradução que eu tinha escolhido para esse termo era “desordens”, mas ao falar com a minha orientadora foi-me dito que talvez essa tradução era demasiado abrangente e que teria de escolher algo mais específico para o tema do meu trabalho. Depois de considerar o que me foi dito escolhi como tradução a palavra “perturbação” que eu acho que se encaixa melhor.

Tradução de frases longas

Na literatura, uma frase pode ocupar meia página ou ter só uma única palavra. Basicamente, uma frase começa com uma letra maiúscula e acaba com um ponto final (isto inclui as frases com uma só palavra). Greenbaum *et al.* menciona que uma frase para ser considerada frase tem de ter pelo menos um sujeito e um predicado (2007:12–13).

É claro que existem diferenças entre línguas no que diz respeito à estrutura de uma frase, coisa que deve ser considerada durante a tradução. Vários exemplos de frases longas podem ser facilmente encontrados nas obras de José Saramago.

Este tipo de frase está espalhado ao longo do texto original e é uma grande dificuldade encontrada devido ao facto de eu, como tradutor, ter de manter a coerência frásica ao longo de uma frase tão longa e complexa, devido ao facto da frase tratar de um tema tão difícil como a neurodegeneração, para completar a tradução de uma maneira satisfatória.

“If indeed neurodegeneration is an aberrant form of development, and the C-terminal AChE peptides are pivotal in the trophic-toxic action via an identified receptor site, then new avenues could open for devising a new approach to neurodegeneration: identification of a pre-symptomatic biomarker (the peptide) coupled with interception at the alpha-7 receptor thereby stabilizing any further cell loss, an effective ‘cure’.”

A frase acima reproduzida causou-me grandes dificuldades, não só por ser uma frase longa, mas também por ser uma frase com terminologia complicada que só consegui ultrapassar devido a uma alta concentração e utilização correta das ferramentas de tradução.

Existe um trabalho chamado “Dividing and Conquering Long Sentences in a Translation System”, escrito por Peter F. Brown *et al.*, onde é explicada um programa que está a ser desenvolvido para analisar uma frase ao dividi-la numa série de peças para poderem ser traduzidas mais rapidamente.

É então explicada a técnica de “*recasting*” usada pelo programa, onde as frases são divididas em partes mais pequenas. Claro que não se pode esperar que só isso melhore a tradução, existindo o risco de ser feita uma tradução errada devido à divisão da frase, mas pode ser esperada uma melhoria no tempo de tradução (em cerca de 40%) com quase nenhum efeito na precisão da tradução nas frases mais pequenas. Quando é traduzida uma frase mais longa, o efeito desta técnica vai alargando o tempo necessário para a sua tradução.

Algo que tem de ser feito, então, antes de utilizar este método é pesar ambas as partes da equação: será que se deve usar este método e ganhar tempo precioso, mas perder precisão na tradução?

Esta técnica é baseada num algoritmo utilizado no reconhecimento da fala, e dependendo do tipo de informação que existe sobre o contexto, mais eloquente será a tradução; isto é quanto mais contexto existir, mais satisfatória será a tradução usando o sequenciamento dos segmentos.

Uma outra maneira de reduzir a imprevisibilidade da tradução é, dada uma certa palavra, encontrar perguntas de sim ou não, reduzindo a aleatoriedade.

A conclusão que é obtida deste trabalho é que o tempo de tradução aumenta se não for utilizada a segmentação (ou *recasting*).

3.3. Pós-Tradução

Gouadec (2007) considera como pós-tradução todas as atividades que seguem a entrega do material traduzido, que pode ser, por exemplo, a integração do material traduzido (simulação de legendas, integração numa página web) e a parte administrativa de ser pago, criar um arquivo do projeto, consolidar a terminologia para uso futuro, e muito mais. É, então, incluída na pós-tradução a construção do glossário para que possa ajudar numa outra tradução sobre a mesma área.

Glossário

O glossário que se encontra no apêndice deste projeto foi algo também elaborado a partir das várias dúvidas encontradas ao longo da minha tradução.

Para tal foi necessário ler os textos de partida e encontrar os termos que iriam ser usados no dito glossário. Alvos óbvios foram termos, por exemplo, cuja sua dificuldade se encontra no facto de serem específicos do tema sobre o qual o meu projeto incide – a neurodegeneração.

O glossário fica dividido em várias partes, e o seu aspeto final é algo deste género:

- Termo em português (com o termo em inglês para clarificação).
- Uma definição com um *layout* similar a o de uma entrada de um dicionário.
- A fonte de onde a definição foi retirada.

Uma entrada do glossário ficaria então algo deste género:

Ensaio (Trial)

S.m. Meio usado para verificar se uma coisa convém ou não ao fim a que é destinada; experiência; prova; teste.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/ensaio>

4. Reflexão Crítica

Ao longo deste projeto tive a oportunidade de adquirir conhecimento sobre a área da neurodegeneração, algo que era um dos objetivos a cumprir quando me propus a fazer este projeto, o que me permitiu entender melhor como funcionam esse tipo de doenças e o que está a ser feito para encontrar uma cura e como a cura de uma doença desse tipo envolve um grau de dificuldade extremamente alto.

Devido à leitura que tive de fazer, de modo a poder aprofundar o meu conhecimento no ramo da tradução, para poder falar desses temas durante o projeto, ganhei um entendimento mais aprofundado da tradução como ferramenta para aproximar línguas.

Claro que as minhas competências como tradutor foram postas à prova durante este projeto, tanto na tradução propriamente dita como também na pesquisa de termos e manuseamento das ferramentas de tradução, como o MemoQ. As várias correções feitas ao longo do projeto permitiram-me crescer como tradutor e desenvolver o meu conhecimento da língua portuguesa e da língua inglesa.

Visto que este trabalho não foi algo pedido por um cliente em específico, não deixou de ser algo que testou várias competências que serão necessárias quando entrar no mundo do trabalho, tal como o cumprimento de prazos de um projeto de tradução, algo que desenvolveu a minha autonomia pessoal.

Outra coisa que levo deste projeto é o glossário feito ao longo da tradução, algo que me irá, definitivamente, ajudar noutras traduções, diminuindo o meu tempo de procura de termos e contribuindo para uma tradução mais fluída; e visto que este glossário faz parte deste projeto, outras pessoas que estejam na área da neurodegeneração serão beneficiadas com a existência deste glossário.

Claro que ao longo da minha Licenciatura em Tradução e depois durante o Mestrado em Tradução Especializada existiram vários exercícios com este tipo de natureza, onde tive de fazer um projeto de tradução, mas nunca algo com tanta

maturidade como a que exigiu este projeto, onde se abordaram aspetos teóricos relacionados com a tradução e o tradutor, o que torna este projeto algo mais complexo e que exigiu mais de mim como um tradutor.

5. Notas Conclusivas

A realização deste trabalho permitiu-me refletir sobre todo um processo que existe desde o momento que um tradutor decide começar uma nova tradução, até à entrega de dita tradução ao cliente.

O objetivo deste trabalho e de todos os seus componentes foi não só ajudar o meu crescimento como tradutor, mas também oferecer a quem tiver interesse nesta área por qualquer razão (pessoal ou académica) alguma facilidade no acesso a informação que certamente ajudará à compreensão desta temática.

Existiram vários processos durante este projeto, como a elaboração do glossário, que me permitiram analisar vários problemas da seleção e utilização dos termos, e que poderão, numa fase futura, ser desenvolvidos ainda mais com a introdução de novos termos. Um outro processo deste projeto foi a tradução de dois textos cuja temática é a neurodegeneração. Durante a tradução estive em interação com vários meios auxiliares que me ajudaram a trazer um produto final satisfatório. De entre os instrumentos auxiliares, destaco o MemoQ, uma ferramenta que me ajudou durante os vários problemas encontrados ao longo do projeto e que agilizou o próprio processo de tradução.

No geral, o balanço deste projeto é positivo. As traduções, ainda que submetidas a revisões e correções, foram bastante satisfatórias; a terminologia foi cuidadosamente usada, sempre com o especialista em mente durante a redação das traduções e consistente na escolha do melhor termo a ser usado em certas situações. Falta um passo importante a ser realizado pelo próprio especialista: a validação. Esta dará às traduções a chancela de robustez que permitirá disponibilizá-las à comunidade científica e médica mas este passo ficou fora do âmbito deste projeto de mestrado.

Claro que nem tudo pode ser positivo. O facto de não poder utilizar ficheiros em formato .pdf é um ponto negativo, visto ter-me obrigado a converter os textos

para .Word e depois editá-los manualmente, o que levou à perda de tempo e qualidade de texto. Este entrave, foi mais tarde notado no MemoQ, que não conseguia transformar o texto devidamente, deslocando parágrafos que eu depois tive de reformatar.

Apesar de tudo, estou bastante satisfeito com o produto final do projeto e do relatório. Creio que os objetivos que foram inicialmente propostos foram, do meu ponto de vista, alcançados e consegui contribuir, embora modestamente, para difundir, em português, dois trabalhos importantes da investigação em doenças degenerativas.

6. Referências

- Albir, Amparo Hurtado (2001). *Traducción y Traductologia. Introducción a la Traductología*. 3ª ed. Madrid: Cátedra.
- Bhatia, Namit (1992). *The Oxford Companion to the English Language*. 1ª ed. Oxford: Oxford University Press.
- Brookmeyer, Ronald; Gray, S. & Kawas, Claudia (1998). *Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset*. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1509089/> (acedido em 15 de Maio de 2014)
- Gouadec, Daniel (2007). *Translation as a Profession*. Amsterdam: John Benjamins Publishing Company.
- Greenbaum, Sidney; Quirk, Randolph; Leech, Geoffrey & Svartvik, Jan (2007). *A student's grammar of the English language*. London: Longman.
- Jankovic, Joseph (2007). *Parkinson's disease: clinical features and diagnosis*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Volume 79 (4), 368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045

- Nord, Christiane (2005). *Text Analysis in Translation. Theory, Methodology, and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. 2nd ed. Amsterdam: Rodopi.

- Rubinsztein, DC (2006). *The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration*. *Nature Publishing Group*, Volume 443, 780-786. doi:10.1038/nature05291

- Séguinot, Candace (1989). *Understanding Why Translators Make Mistakes. TTR : traduction, terminologie, redaction*. Volume 2, 73-81

- Shulman, Joshua (2011). *Parkinson's disease: genetics and pathogenesis*. *Annual review of pathology*, Volume 6, 193-222. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130242

- Vezaro, Cristina (2013). *GIOVANNA SCOCCHERA AND HER AUTHORS*. Entrevista realizada por Cristina Vezaro para o site *Authors & Translators*

<http://authors-translators.blogspot.com.ar/2013/07/giovanna-scocchera-and-her-authors.html> (acedido a 15 de Maio de 2014)

- Warby, Simon; Graham, Rona & Hayden, Michael (2010). *Huntington Disease*. *GeneReviews®*, University of Washington, Seattle.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/#huntington.Management> (acedido a 15 de Maio de 2014)

7. Anexos

7.1 Anexo 1 - Glossário

Amilóide (Amyloid)

S.f. - complexo glicoproteico anormal, que se deposita entre as células de certos tecidos ou órgãos, provocando lesões degenerativas e diferentes perturbações

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/amil%C3%B3ide>

Butirilcolinesterase (butyrylcholinesterase)

S.f. - Colinesterase que desempenha um papel menor na degradação de acetilcolina no corpo humano.

Fonte: Golan, David E. - Tashjian, Armen H. - Armstrong, Ehrin J. - Armstrong, April W. Principios de farmacologia. 2. ed. Guanabara Koogan.

Carbamato (carbamate)

S.m. - grupo de compostos orgânicos inibidores da colinestraxe, semelhantes aos organofosforados

Fonte: <http://www.infopedia.pt/pesquisa-global/carbamato>

Citoesqueleto axonal (axonal cytoskeleton)

S.m. - O citoesqueleto é uma estrutura celular, espécie de rede, composta por um conjunto de três tipos diferentes de filamentos proteicos. São eles: microtúbulos, filamentos intermediários e microfilamentos.

Fonte: <http://www.todabiologia.com/citologia/citoesqueleto.htm>

Clivar (cleave)

Verbo. – Divisão (neste caso de moléculas)

Fonte: <http://www.priberam.pt/dlpo/clivagem>

Citocromo (cytochrome)

S.m. - Classe de hemoproteínas ou pigmentos celulares respiratórios cuja principal função biológica é o transporte de eletrões e/ou de hidrogénio. Classificam-se em quatro grupos (a, b, c e d) consoante as suas características espectralquímicas e das quais existem diversas variantes

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/citocromo>

Colinesterase (cholinesterase)

S.f. - uma das enzimas capazes de catalisar a hidrólise da acetilcolina em colina e ácido acético. É sintetizada no fígado encontrando-se nos tecidos do organismo

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Colinesterase>

Doença de Alzheimer (alzheimer disease)

S.f. - doença que se inicia na meia idade e que se caracteriza por deterioração mental manifestada por perda de memória, perda da capacidade de orientação espacial e visual, confusão e desorientação. Evolui para a morte num período entre os 5 os 10 anos. A sua etiologia é desconhecida, mas as alterações verificadas são devidas a atrofia cerebral difusa

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer>

Doença de Huntington (huntington's disease)

S.f. - doença neurodegenerativa do adulto de transmissão autossômica dominante. Manifesta-se com crises de coreia (movimentos bruscos, rápidos e descoordenados de vários segmentos corporais) que atingem, inicialmente, as mãos e a cara. Acompanha-se de perturbações da fala e alterações demenciais. Tem uma evolução crónica e progressiva

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Huntington,%20coreia%20de?homografia=0>

Doença de Parkinson (parkinson's disease)

S.f. - Doença neurológica insidiosa devida a alterações degenerativas, inflamatórias ou vasculares dos núcleos cinzentos da base do cérebro, que condicionam um défice de dopamina cerebral. Doença de evolução lentamente progressiva que surge a partir dos 50 anos de vida, mais frequentemente no sexo masculino. Manifesta-se por um tremor lento, mesmo em repouso, da cabeça e das mãos, rigidez muscular e acinesia, fácies inexpressivo e parado, gestos e movimentos lentos e marcha de passos curtos, com o corpo inclinado para a frente. Pode também coexistir sialorreia e aumento da secreção sebácea da pele. Nas formas mais avançadas da doença pode ser também evidente uma deterioração das funções psíquicas com demência progressiva

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Doen%C3%A7a%20de%20Parkinson>

Ensaio Clínico (clinical trial)

S.m. - Os ensaios clínicos são o exemplo paradigmático dos estudos experimentais em investigação médica. Outros estudos experimentais são os ensaios de campo e os ensaios de intervenção na comunidade. Têm todas estruturas semelhantes, mas nos ensaios clínicos os indivíduos em estudo têm uma determinada doença,

avaliando-se, portanto, tratamentos; nos ensaios de campo ainda não têm doença, avaliando-se, deste modo, intervenções terapêuticas; e nos ensaios de intervenção na comunidade acontece o mesmo que nos ensaios de campo, mas as intervenções são aplicadas com base na comunidade.

Fonte: http://stat2.med.up.pt/cursop/print_script.php3?capitulo=desenhos_estudo&numero=7&titulo=Desenhos%20de%20estudo

Emaranhados neurofibrilares (neurofibrillary tangle)

P.m. - Pequenos novelos protéicos que se acumulam no citoplasma do neurónio.

Fonte: <http://biobiodoalzheimer.blogspot.pt/2010/11/alzheimer-neuropatologia.html>

Excitotoxicidade (excitotoxicity)

S.f. - libertação excessiva de glutamato associado à morte de células neuronais.

Fonte:

http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g29_metanfetaminas/meth5ano_ficheiros/Page851.htm

Farmacoterapia (pharmacotherapy)

S.f. - Ramo da Ciência que estuda o tratamento das doenças com o auxílio de medicamentos ou fármacos.

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Farmacoterapia>

Fenda sinática (synaptic cleft)

S.f. - O espaço entre a extremidade de um neurónio e uma célula adjacente

Fonte: <http://pt.superglossary.com/Gloss%C3%A1rio/Ci%C3%A2ncia/Biologia/Fenda+sin%C3%A1ptica.html>

Galantamina (galantamine)

S.f. - Substância extraída do *Galanthus woronowii* que tem propriedades inibidoras da colinestrase

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Galantamina>

Glutamato (glutamate)

S.m. - Aminoácido de propriedades ácidas que compõe diversos tipos de proteínas dos seres vivos. Trata-se de um aminoácido não essencial ou natural, isto é, pode ser produzido a partir de outros compostos celulares.

Fonte: <http://www.infoescola.com/bioquimica/acido-glutamico/>

Patogénese (pathogenesis)

S.f. - Desenvolvimento e origem das doenças e dos mecanismos que as provocaram

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Patog%C3%A9nese>

Prosencéfalo basal (basal forebrain)

S.m. - Vesícula cerebral primitiva que vai diferenciar-se em três outras vesículas (prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo)

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/prosenc%C3%A9falo?homografia=0>

Tronco encefálico (pontomesencephalon)

S.m. - O tronco encefálico interpõe-se entre a medula e o diencéfalo, situando-se ventralmente ao cerebelo, ou seja, conecta a medula espinal com as estruturas encefálicas localizadas superiormente.

Fonte: <http://www.auladeanatomia.com/neurologia/troncoencefalico.htm>

Tubulina (tubulin)

S.f. - Subordem de protozoários amebóides caracterizados por corpo cilíndrico ramificado ou não, e ausência de fluido citoplasmático bidirecional. A divisão nuclear é mesomitótica.

Fonte: <http://www.lookfordiagnosis.com/dictionary.php?lang=3&term=tubulina>

Titular (titrate)

Verbo. - Método de análise química pela qual se determina a concentração de uma substância num soluto

Fonte: <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/titula%C3%A7%C3%A3o>

7.2. Anexo 2 – Texto 1 com tradução

Chemico-Biological Interactions 203 (2013) 543–546



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chembioint



Discovering and targeting the basic mechanism of neurodegeneration: The role of peptides from the C-terminus of acetylcholinesterase Non-hydrolytic effects of ache: The actions of peptides derived from the C-terminal and their relevance to neurodegeneration



Susan Greenfield *

University Dept. of Pharmacology, Oxford OX1 3QT, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:
Available online 3 April 2013

Keywords:
C-terminal peptide
Alzheimer's
Alpha-7 receptor

ABSTRACT

Acetylcholinesterase (AChE) is now well-established widely as a signalling molecule with non-hydrolytic functions including trophic activity in a diverse variety of situations in both neural and non-neural tissues. We have focussed on the observation that AChE, operating as a trophic agent independent of its enzymatic action, does indeed trigger calcium entry into neurons. It is possible that AChE has a dual non-classical action that ranges along a trophic-toxic axis, depending on amount, duration of availability and, most significantly, age. The neurodegenerative diseases could therefore be viewed as aberrant activation of developmental mechanisms with 'non-cholinergic' AChE as a, perhaps the, pivotal molecule. We have identified two peptides that could be cleaved from the C-terminus of T-AChE, one (T14), within the other (T30), and which have a strong sequence homology to the comparable region of beta-amyloid whilst the inert residue within the T30 sequence ('T15') acts as a control, and is without effect. We have subsequently been able to ascribe the trophic-toxic actions of the both T14 and T30 peptides to the modulation of calcium influx via an allosteric site on the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ -nAChR). If the scenario described here is indeed the primary mechanism of neurodegeneration, then interception of the actions of the 'non-cholinergic' AChE-peptides T14 and T30 at the $\alpha 7$ -nAChR, would be a promising novel therapy for arresting and stabilising cell loss in Alzheimer's disease, whereas detection of the peptides ideally in the blood, could provide a sensitive surrogate marker. If the marker was sensitive enough to be detected pre-symptomatically in a routine blood test, then the medication for arresting further cell loss could be initiated at that time, and the symptoms would never appear. This dual approach of identifying the marker and then intercepting its further action, could thus amount to an effective treatment for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

There has been no new drug introduced to combat Alzheimer's disease specifically, nor neurodegeneration more generally, over the last 15 years. The reason is that as yet, there is no accepted nor proven basic mechanism that could consequently be targeted pharmaceutically. The 'cholinergic hypothesis' posits that the key issue is a deficit of acetylcholine, due to death of cholinergic neurons. However this theory fails to account for a well known discrepancy: not all areas of the brain affected by Alzheimer's are cholinergic, nor are all cholinergic areas of the brain affected in the disease. It is perhaps not surprising therefore that the current treatment of choice, the AChE inhibitor Aricept, does not prevent

the continuing death of cells, since it merely tackles a symptom, i.e. the dwindling availability of a transmitter.

The other main contender for accounting for the process of neurodegeneration is the 'amyloid hypothesis', where neuronal death is attributed to disruption of the cell membrane by toxic deposits of amyloid, a characteristic feature of the post-mortem Alzheimer brain, and resulting from abnormal cleavage of amyloid precursor protein. However, the 'amyloid hypothesis' does not explain the neuronal selectivity for death seen in neurodegenerative diseases nor the absence of amyloid deposits in animal models of dementia, nor indeed the occurrence of amyloid in certain brain regions e.g. cerebellum, where cognitive deficits are not apparent. Moreover there is a lack of correlation between amyloid plaques, neurodegeneration and cognitive impairment [17].

Where is our approach different? First, our starting point is based not on discrepancies in post-mortem brains, but on a

* Tel.: +44 01865 271 628; fax: +44 01865 271 853.
E-mail address: susan.greenfield@pharm.ox.ac.uk



Índice disponível na base de dados «SciVerse ScienceDirect»

Interações Bio-Químicas

página web da revista: www.elsevier.com/locate/chembioint

Descobrir e visar o mecanismo básico da neurodegeneração:
O papel dos peptídeos a partir do C-terminal da acetilcolinesterase
Efeitos não-hidrolíticos da AChE: As ações dos peptídeos derivados a partir do
C-terminal e a sua relevância para a neurodegeneração



Susan Greenfield

Dept. de Farmacologia da Universidade de Oxford, OX1 3QT, Reino Unido

Informação sobre o artigo

Histórico do artigo:
Disponível online a partir de 3 de Abril de 2013

Palavras-chave:
Peptídeo C-terminal
Doença de Alzheimer
Receptor Alfa-7

Resumo

A acetilcolinesterase (AChE) está agora estabelecida amplamente como uma molécula de sinalização com funções não-hidrolíticas, incluindo a atividade trófica numa grande variedade de situações em tecidos tanto neurais como não-neurais. Focamo-nos na observação de que a AChE, funcionando como um agente trófico independente da sua ação enzimática, provoca, de facto, a entrada de cálcio nos neurónios. É possível que a AChE tenha uma ação não clássica dupla que varia ao longo de um eixo trófico-tóxico, dependendo da quantidade, duração da disponibilidade e, mais significativamente, da idade. As doenças neurodegenerativas, por conseguinte, podem ser vistas como a ativação aberrante de mecanismos de desenvolvimento com AChE «não colinérgica» como uma ou mesmo a única molécula central. Foram identificados dois peptídeos que podiam ser separados a partir da extremidade C-terminal do t-AChE, um (T14), dentro do outro (T30), e que têm forte homologia de sequência com a região equivalente de beta-amiloide, enquanto o resíduo inerte dentro da sequência T30 ("T15") atua como um controlo, e que não tem efeito. Temos sido subsequentemente capazes de atribuir as ações trófico-tóxicas de ambos os peptídeos T14 e T30 para a modulação do fluxo de cálcio através de um local alostérico no recetor de acetilcolina nicotínico alfa-7 (α7-nAChR).

Se o cenário aqui descrito é, de facto, o mecanismo primário da neurodegeneração, então a interceção das ações dos peptídeos «não-colinérgicos» -AChE T14 e T30 no α7-nAChR seria uma nova terapia promissora para deter e estabilizar a perda de células na doença de Alzheimer, enquanto que a deteção dos peptídeos idealmente no sangue, poderiam fornecer um bom marcador substituto. Se o marcador fosse suficientemente sensível para ser detetado pré-sintomaticamente num teste de rotina ao sangue, então a medicação para deter ainda mais a perda de células poderia ser iniciada nessa altura, e os sintomas nunca apareceriam. Esta dupla abordagem de identificar o marcador e, em seguida, intercepar a continuação da sua ação, poderia, assim, constituir um tratamento eficaz para a doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas.

1. Introdução

Não houve nenhum novo medicamento introduzido para combater a doença de Alzheimer especificamente, nem a neurodegeneração em geral, ao longo dos últimos 15 anos. A razão é que, até ao momento, não existe nenhum mecanismo básico aceitável nem comprovado que possa, consequentemente, ser tido em conta pela indústria farmacêutica. A «hipótese colinérgica» pressupõe que a questão-chave é um défice de acetilcolina, devido à morte dos neurónios colinérgicos. No entanto, esta teoria não tem em conta uma discrepância bem conhecida: nem todas as áreas do cérebro afetadas pela doença de Alzheimer são colinérgicas, nem todas as áreas colinérgicas do cérebro são afetadas pela doença. Não é surpreendente, portanto, que o atual tratamento de escolha, o inibidor da acetilcolinesterase Aricept não impeça a morte continua de células, uma vez que apenas aborda um sintoma, ou seja, a disponibilidade decrescente de um transmissor.

O outro candidato principal a tomar em conta no processo de neurodegeneração é a «hipótese amiloide», onde a morte neuronal é atribuída a uma rutura da membrana da célula por depósitos de amiloide tóxicos, uma característica típica do cérebro com Alzheimer post-mortem, e resultante das clivagens anormais da proteína precursora da amiloide. No entanto, a «hipótese amiloide» não explica a seletividade para a morte neuronal observada em doenças neurodegenerativas, nem a ausência de depósitos amilóides em modelos animais de demência, nem mesmo a ocorrência de amiloide em certas regiões do cérebro, por exemplo, cerebelo, onde os défices cognitivos não são aparentes. Para além disso, há uma falta de correlação entre placas amilóides, neurodegeneração e comprometimento cognitivo[17].

Como é a nossa abordagem diferente? Em primeiro lugar, o nosso ponto de partida não é baseado em discrepâncias nos cérebros post mortem, mas numa

Tel.: +44 01865 271 628; fax: +44 01865 271 853.

E-mail: susan.greenfield@pharm.ox.ac.uk

hypothesis for the basic mechanism of neurodegeneration [12,14]. We shall suggest a strategy for neurodegenerative diseases in general, although examples may well be drawn from Alzheimer's Disease specifically since it has been so intensively studied. Secondly, our approach will explain previously puzzling facts, i.e. neuronal selectivity where only certain brain cells seem prone to neurodegeneration, and the frequent co-pathology of Alzheimer's with Parkinson's disease. Thirdly, by identifying the potential pivotal mechanism of neurodegeneration, a twin-pronged strategy will be possible: the identification of a biomarker in blood that could be used to detect disease before symptoms present coupled with the development of an oral medication for stopping any further cell loss. Each goal on its own, if successful, would be a great advance: but in combination, this two stage approach would amount to an effective 'cure'.

2. A new approach

One clue for identifying the basic mechanism of neurodegeneration, could be that only certain neuronal groups are primarily vulnerable. Moreover, the different cell groups prone to degeneration in Alzheimer's, Parkinson's and Motor Neurone Diseases nonetheless form a continuous 'hub' extending from brainstem to forebrain that send diffuse projections upwards and outwards to higher cerebral centres. Hence, despite their heterogeneity in transmitters, these neuronal groups have been collectively dubbed 'Global' neurons to distinguish them from the more familiar and localised circuits of cells in most other parts of the brain, such as the cerebellum, thalamus, cortex etc. (Fig. 1). These selectively vulnerable Global neurons have a critical feature in common that might explain the puzzling and as yet unanswered question as to why only these cells succumb to progressive death whilst their counterparts elsewhere in the brain, even when damaged by stroke, do not: they have retained a developmental mechanism for regrowth. Interestingly enough these same groups of cells had been previously identified by Michael Rossor some thirty years ago when he suggested that neurodegenerative diseases could be viewed as dysfunctions in the 'isodendritic core' [18].

Global neurons differ in some very fundamental and telling ways, for example their embryonic provenance – the basal rather than the alar plate. However, perhaps the difference of most rele-

vance here, is that Global neurons selectively retain a robust plasticity into and throughout adulthood, accompanied by a specific sensitivity to substances aiding and sustaining growth – 'trophic factors'. In the developing brain, trophic factors work by stimulating calcium influx, which triggers a cascade of events within the cell, eventually resulting in selective differentiation and growth. However, in higher doses or with longer exposures, sustained calcium entry can be toxic to neurons [8]. Most significantly, a further determining factor in whether or not calcium entry triggers trophic or toxic effects, is age: as neurons mature, an erstwhile trophic level of intracellular calcium becomes lethal [9].

We are therefore proposing that the neurodegenerative process is in fact an aberrantly activated process of development: in support of this hypothesis, a hyper-trophy of the brainstem 'hub' neurons has actually been reported in Alzheimer brains [5]. If large areas of this hub are damaged, then more than one neurodegenerative disease will present, as occurs in the frequently seen but never as yet explained cases of co-pathology with Alzheimer's and Parkinson's diseases. Could there be a common developmental mechanism restricted specifically to all Global neurons irrespective of the different transmitters they use? If so, and if indeed it accounted for the vulnerability of these cells to neurodegeneration, then identification and characterisation of such a mechanism would be the first step towards a novel approach to combating neurodegenerative diseases.

Interestingly, all the neurons within the vulnerable hub, despite transmitter heterogeneity, all contain the familiar enzyme acetylcholinesterase (AChE). AChE is therefore present in neurons where it would be unable to perform its normal function, since such cells as the noradrenergic locus coeruleus, the dopaminergic substantia nigra, or the serotonergic raphe nuclei, in no cases contain the usual substrate, acetylcholine. A further unexpected deviation from its normal, enzymatic role is that the AChE is actually released from Global neurons, presumably as some kind of inter-cellular messenger in its own right. Our group have been among the first to pioneer the concept, and provide substantial evidence, that AChE does indeed have novel, non-classical actions including a trophic one of enhancement of neurite outgrowth.

In general, AChE is now widely and well-established as a signalling molecule that has trophic activity in a diverse variety of situations in both neural and non-neural tissue. One particular contribution of our group has been to show that AChE, operating as a trophic agent independent of its enzymatic action, does indeed trigger calcium entry into neurons. It is possible therefore that within Global neurons, AChE has a dual non-classical action that ranges along a trophic-toxic axis, depending on amount, duration of availability and, most significantly, age. If standard neurons are damaged in adulthood, as in a stroke, others will compensate functionally. In contrast, Global neurons will respond by calling on their trophic resources in an attempt to regenerate. But because the subsequent calcium influx will be lethal in the older, mature cells, the resulting damage will trigger further attempts to compensate in a pernicious cycle that characterises neurodegeneration. The neurodegenerative diseases could therefore be viewed as aberrant activation of developmental mechanisms with 'non-cholinergic' AChE as a, perhaps the, pivotal molecule (Fig. 2).

3. A bioactive peptide

The next crucial issue has been to identify the salient part of the AChE molecule, responsible for these non-cholinergic actions, i.e. the trophic-toxic effects. We have identified two peptides that could be cleaved from the C-terminus of T-AChE, one (T14), within the other (T30), and which have a strong sequence homology to the comparable region of beta-amyloid (Fig. 3).

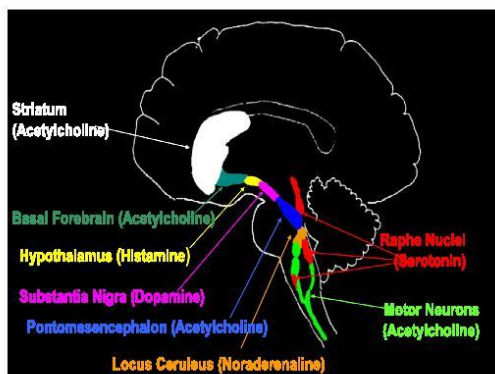


Fig. 1. The 'hub' of neurons primarily affected in neurodegenerative disorders. Whilst the basal forebrain is the primary site of lesion in Alzheimer's, the substantia nigra in Parkinson's, and motor neurons in Motor Neuron Disease, other areas such as the raphe nuclei, the locus coeruleus, and the histamine-containing areas can also be affected in any of these disorders.

hipótese para o mecanismo básico de neurodegeneração [12, 14].

Iremos sugerir uma estratégia para as doenças neurodegenerativas em geral, apesar de poderem também ser utilizados exemplos específicos da Doença de Alzheimer, já que tem sido estudada intensivamente. Em segundo lugar, a nossa abordagem irá explicar factos anteriormente intrigantes, como, por exemplo, a seletividade neuronal onde apenas certas células cerebrais parecem propensas a neurodegeneração, e a frequente co-patologia da Doença de Alzheimer com a Doença de Parkinson. Em terceiro lugar, ao identificar o potencial mecanismo fundamental da neurodegeneração, uma estratégia em duas vertentes será possível: a identificação de um biomarcador no sangue que poderá ser usado para detetar a doença antes dos sintomas se manifestarem juntamente com o desenvolvimento de um medicamento oral para parar qualquer perda celular adicional. Cada objetivo por si só, se bem sucedido, seria um grande avanço: mas em combinação, esta abordagem de duas fases constituiria uma "cura" eficaz.

2. Uma nova abordagem

Uma pista para identificar o mecanismo básico de neurodegeneração pode ser o facto de que apenas determinados grupos neuronais são vulneráveis. Para além disso, os diferentes grupos de células propensas à degeneração nas doenças de Alzheimer, Parkinson e Doenças do Neurónio Motor formam no entanto um «centro» que se estende do tronco cerebral até ao prosencéfalo que difundem projeções para cima e para fora até aos centros cerebrais superiores. Assim, apesar da sua heterogeneidade nos transmissores, estes grupos neuronais foram apelidados coletivamente como neurónios «Globais» para os distinguir dos circuitos mais familiares e localizados de células na maioria das outras partes do cérebro, como o cerebelo, o tálamo, o córtex, etc. (Fig. 1). Estes neurónios globais seletivamente vulneráveis têm uma característica fundamental em comum que pode explicar a questão intrigante e ainda sem resposta, por que motivo apenas essas células sucumbem à morte progressiva, enquanto as suas congêneres em outras partes do cérebro, mesmo quando danificadas por acidente vascular cerebral, não: elas mantiveram um mecanismo de desenvolvimento para a regeneração.

Curiosamente, estes mesmos grupos de células tinham sido previamente identificados por Machel Rossor há trinta anos quando ele sugeriu que doenças neurodegenerativas poderiam ser vistas como disfunções no «núcleo isodendrítico» [18].

Os neurónios globais diferem em maneiras muito fundamentais, por exemplo, a sua origem embrionária - o núcleo basal, em vez da placa alar. No entanto, talvez a diferença mais relevante

será que os neurónios globais retêm seletivamente uma plasticidade robusta no início e durante a vida adulta, acompanhada de uma sensibilidade específica a substâncias que ajudam e sustentam crescimento - «fatores tróficos». No cérebro em desenvolvimento, fatores tróficos trabalham ao estimular o influxo de cálcio, que desencadeia uma série de eventos no interior das células, resultando numa diferenciação e, por fim, crescimento seletivos. No entanto, em doses mais altas ou com exposições mais longas, a entrada continuada de cálcio pode ser tóxica para os neurónios [8]. Mais significativamente, um outro fator determinante em se a entrada de cálcio desencadeia um efeito trófico ou tóxico, é a idade: à medida que os neurónios amadurecem, um nível inicialmente trófico de cálcio intracelular torna-se fatal [9].

Estamos, então, a propor que o processo neurodegenerativo é na verdade um processo irregularmente ativado: em apoio a esta hipótese, uma hipertrofia do «centro» dos neurónios do tronco cerebral foi reportado em cérebros com a doença de Alzheimer [5]. Se grandes áreas deste centro forem danificadas então mais do que uma doença neurodegenerativa se irá apresentar, como ocorre na frequentemente observada mas ainda não explicada co-patologia da Doença de Alzheimer com a Doença de Parkinson. Poderá haver um mecanismo de desenvolvimento comum, específico a todos os neurónios globais, independentemente dos diferentes transmissores que eles usam? Se sim, e se de facto é responsável pela vulnerabilidade destas células à neurodegeneração, então a identificação e caracterização deste mecanismo seria o primeiro passo em direção a uma nova abordagem para combater doenças neurodegenerativas.

Curiosamente, todos os neurónios dentro do centro vulnerável, apesar da heterogeneidade transmissiva, contêm a conhecida enzima acetilcolinesterase (AChE). A AChE está portanto presente em neurónios onde não é possível realizar a sua função normal, visto que células como a noradrenergica locus coeruleus, a dopaminérgica substância nigra, ou a serotonérgica raphe nuclei, em nenhum dos casos contêm a substância usual, acetilcolina. Outra variante inesperada do seu normal papel enzimático é que a AChE é na verdade libertada a partir de neurónios globais, presumivelmente como uma espécie de mensageiro intercelular em si mesmo. O nosso grupo tem estado entre os primeiros pioneiros no conceito, e providenciou indícios substanciais quanto ao facto de que a AChE tem ações originais e não-clássicas incluindo a ação trófica de aumento da proliferação de neuritos.

Em geral, a AChE é agora bem estabelecida e amplamente reconhecida como a molécula sinalizadora que tem atividade trófica em diversas situações tanto em tecidos neurais como em não neurais. Uma contribuição específica do nosso grupo tem sido demonstrar que a AChE, operando como um agente trófico independente da sua ação enzimática, provoca de facto a entrada de cálcio nos neurónios. É possível, então, que no interior dos neurónios globais, a AChE tenha uma ação não clássica dupla que varia ao longo de um eixo trófico-tóxico, dependendo da quantidade, duração da disponibilidade, e, mais importante, da idade. Se neurónios normais são danificados durante a idade adulta, num AVC por exemplo, outros irão compensar funcionalidade. Em contraste, neurónios globais irão responder ao convocar os seus recursos tróficos numa tentativa de regeneração. Mas porque o influxo subsequente de cálcio será letal nas células mais maduras, o dano resultante irá provocar tentativas adicionais para compensar, criando um ciclo pernicioso que caracteriza a neurodegeneração.

As doenças neurodegenerativas poderão ser então vistas como ativações aberrantes de mecanismos de desenvolvimento, com a AChE «não colinérgica» como, talvez, a molécula principal (Fig. 2).

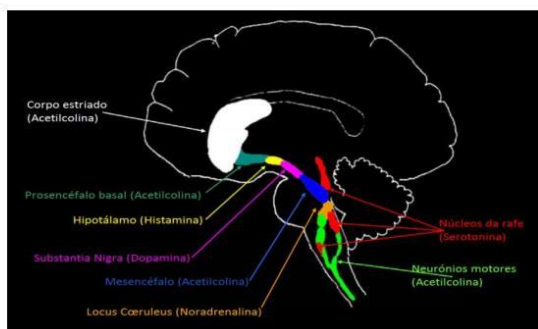


Fig. 1. O «centro» dos neurónios afetados primariamente em perturbações neurodegenerativas. Equanto ao o prosencéfalo basal é o site primário da lesão na Doença de Alzheimer, a substância nigra em Parkinson, e os neurónios motores na Doença do Neurónio Motor, outras áreas como a raphe nuclei, o locus coeruleus, e as áreas que contêm histamina podem também ser afetadas por qualquer uma destas perturbações.

3. Um peptídeo bioativo

A próxima questão essencial tem sido a identificação da parte saliente da molécula AChE, responsável por estas ações não colinérgicas, isto é, os efeitos trófico-tóxicos. Identificamos dois peptídeos que seriam separados do C-terminal da T-AChE, uma (T14), dentro da outra (T30), e que têm uma forte homologia sequencial com a região comparável da beta-amiloide. (Fig. 3).

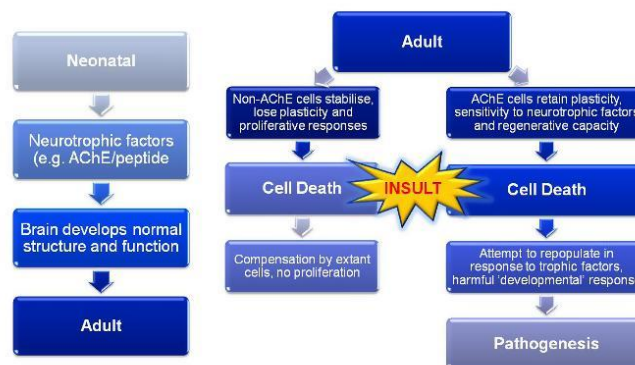


Fig. 2. A Novel Model: Neurodegeneration is an aberrant form of development where by key neurons retain mechanisms of plasticity which in turn make them selectively vulnerable, when activated inappropriately in the context of the mature brain (see [12]).

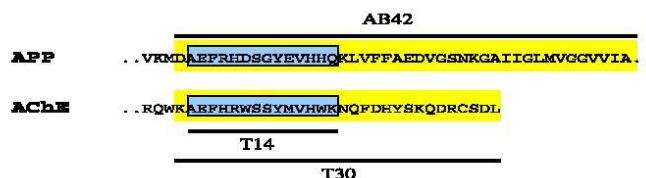


Fig. 3. In the form of AChE found in adult brains, two fragments towards the end of the molecule, 'peptides', of respectively 14 and 30 amino acids (T14 and T30) have clear cleavage points and bear a strong homology to an equivalent part of the amyloid precursor protein, a naturally occurring compound closely linked to Alzheimer's disease.

Table 1
Effects of synthetic AChE C-terminal peptides.

Preparation	Methods	Effect observed	Refs.
<i>Acute effects</i>			
Guinea pig brain slice	Electrophysiology	Modulates calcium entry into neurons	Bon and Greenfield [2]
Rat brain hippocampus	Tissue culture Immunohistochemistry	Trophic – ↑ neuron outgrowth	Day and Greenfield [6]
Rat brain subst. nigra	Tissue punch	Inhibits calcium-induced AChE release	Emmett and Greenfield [10]
Human breast cancer cells	Cell culture	Trophic – increases metastasis	Onganer et al. [16]
Frog oocytes	Electrophysiology	Potentiated response/inhibits response	Greenfield et al. [13]
Rat astroglia	Cell culture	Trophic – ↑ AChE	Bond et al. [3]
	Enzyme assay	Toxic – ↑ cell death	
<i>Chronic effects</i>			
Rat brain hippocampus	Tissue culture Immunohistochemistry	↓ neuron growth 50% Induces apoptosis ↓ neuron growth 75% Toxic – necrosis	Day and Greenfield [6]
Rat brain hippocampus	Tissue culture Immunohistochemistry	α7-receptor modulator mitigates AChE action	Zbarsky et al. [19]
Rat astroglia	Cell culture/Live cell radioligand binding	↓ labelled binding to α7-receptor	Bond et al. [4]
GH4-hx7 cells	Cell culture	↑ AChE release	Bond and Greenfield (2007)
	Enzyme assay	↑ AChE release	
	Molecular biology	↑ AChE release	
PC12 cells	Cell culture	↑ AChE release	Garcia-Rates & Greenfield
	Enzyme Assay	↓ cell growth 30%	(In preparation)

Why should this peptide be viewed as the more salient, over amyloid itself? First, unlike amyloid, AChE and its peptide are secreted directly from within the cell into the extracellular space, hence acting as a signalling molecule; secondly AChE peptide is a selective signalling molecule for certain cell groups, the very same ones primarily vulnerable in neurodegeneration; thirdly, unlike the AChE-peptide, amyloid has a much wider, less specific distribution in the brain and is even found in non-neurodegenerative brain tissue – and hence unlikely to be the triggering compound.

The AChE C-terminal peptide 'T14' has been originally identified as being the salient part of the AChE molecule responsible for its range of non-hydrolytic actions; the synthetic 14mer peptide analogue, and subsequently the larger, more stable, and more potent amino acid sequence in which it is embedded (T30) display actions comparable to those reported for 'non-cholinergic' AChE, where scrambled peptide variants, the butyrylcholinesterase equivalent, or the inert residue within the T30 sequence ('T15') are all without effect (Table 1). It is hard to view the peptide as operating other than completely independently of its parent AChE molecule: in



Fig. 2. Um novo modelo: a neurodegeneração é uma forma aberrante de desenvolvimento em que neurónios chave retêm mecanismos de plasticidade que por sua vez os tornam seletivamente vulneráveis quando ativados inapropriadamente no contexto do cérebro adulto (ver [12]).

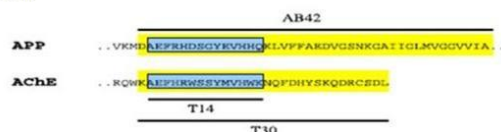


Fig. 3. No tipo de AChE encontrado em cérebros adultos, dois fragmentos no final da molécula, «peptídeos», de respetivamente 14 e 30 aminoácidos (T14 e T30) têm pontos de segmentação claros e apresentam uma forte homologia a uma parte equivalente da proteína do precursor amiloide, um composto de ocorrência natural ligado estreitamente à Doença de Alzheimer.

Tabela 1
Efeitos do peptídeo AChE C-terminal sintéticos.

Preparação	Métodos	Efeitos observados	Referências
Efeitos agudos Corte do cérebro de cobaias Hipocampo do cérebro de rato Subst. nigra do cérebro de rato Células de cancro de mama humano Oócitos de rã Astrocito de rato	Eletrrofisiologia Cultura imunohistoquímica de tecidos Perfuração de tecido Cultura celular Eletrrofisiologia Cultura celular Ensaio enzimático	Ajustar a entrada de cálcio nos neurónios Trófico - « crescimento de neurónios Inibe a libertação de cálcio induzida por AChE Trófico - aumenta metástases Potencia a resposta Inibe a resposta Trófico - « AChE Tóxico - « morte de células	Bon e Greenfield [2] Day e Greenfield [6] Emmett e Greenfield [10] Onganer et al. [16] Greenfield et al. [13] Bond et al. [3]
Efeitos crónicos Hipocampo do cérebro de rato	Cultura imunohistoquímica de tecidos	« crescimento de neurónios em 50% Induz apoptose « crescimento de neurónios em 75% Tóxico - necrose a7- modulador do receptor mitiga a acção de AChE « rólulo de ligação ao receptor-a7 « AChE liberta ARN e a expressão proteica muda	Day e Greenfield [6] Zbarsky et al. [19] Bond et al. [4] Bond e Greenfield (2007)
Hipocampo do cérebro de rato Astrocito de rato Células GH4-ha7	Cultura imunohistoquímica de tecidos Cultura celular/Ligação radioligante de células vivas Cultura celular Ensaio enzimático Biologia molecular Cultura celular Ensaio enzimático	« libertação de AChE « crescimento de células em 30%	Garcia-Rates & Greenfield (Em preparação)

Por que deve este peptídeo ser visto como mais saliente em relação ao próprio amiloide? Em primeiro lugar, a AChE e o seu peptídeo são segregados diretamente a partir do interior da célula para o espaço extracelular, atuando, assim, como uma molécula sinalizadora; em segundo lugar, o peptídeo AChE é uma molécula sinalizadora para certos grupos de células, as mesmas que são primariamente vulneráveis à neurodegeneração; em terceiro lugar, ao contrário do peptídeo ACxHE, a amiloide tem uma distribuição mais alargada e menos específica no cérebro e é até encontrada em tecido cerebral não degenerativo - sendo portanto improvável que seja o composto desencadeador.

O peptídeo C-terminal «T14» da AChE foi originalmente identificado como sendo a parte saliente da molécula AChE, responsável pela sua série de ações não hidrolíticas; o peptídeo sintético e análogo 14mer, e subsequentemente, a maior, mais estável, e mais potente sequência de aminoácido no qual está incorporado (T30) exibe ações comparáveis às reportadas para o AChE «não colinérgica», onde variantes de peptídeos misturados, o equivalente a butirilcolinesterase, ou o resíduo inerte dentro da sequência T30 («T15») estão todos sem efeitos (Tabela 1). É difícil visualizar o peptídeo a operar de outra forma para além de completamente independente da sua molécula progenitora AChE.

normal adult brain, the 'G4' tetramer of four catalytic subunits, whilst in development and Alzheimer's there is a disproportionate level of 'G1' [1], the monomer lacking a disulphide bond within which the peptide would reside. As well as validating the concept that neurodegeneration is an aberrant form of development, this finding suggests that the peptide is indeed cleaved in certain scenarios. Moreover, the entire ACXhE molecule is unlikely to bind to the receptor in its entirety, as documented for the peptide itself.

4. The peptide target

We have suggested that the all-important molecular target for AChE-peptide is a secondary, modulatory ('allosteric') site on a specific receptor (the nicotinic alpha-7 receptor). This receptor would be an attractive candidate for therapeutic intervention, since (i) it is one of the most powerful calcium ionophores in the brain; (ii) it is co-expressed along with AChE in precisely the same highly transient time period in various brain regions during development, (iii) it can bind the amyloid peptide already related to Alzheimer's disease and has already been implicated in the neurodegenerative diseases; (iv) it can operate independent of ACh, with choline as an alternative primary ligand. Since choline would be derived from the diet, the binding of AChE-peptides at an allosteric site on the $\alpha 7$ -nAChR would be a potent means for modulating calcium into neurons, no longer requiring any classic cholinergic transmission at all, and available throughout the 'hub' of the vulnerable Global neurons. Moreover, the neuronal death seen in Alzheimer's disease has been linked to a dysfunction in choline uptake mechanisms (Novakova et al. [15]). We have shown [19] that the actions of the peptide are indeed sensitive to blockade of the alpha-7 receptor, in the nanomolar range, but such evidence could only be regarded as indirect. Subsequently, we obtained evidence that the peptides directly impact on receptor binding and expression: indeed, within 24 h, application of AChE peptide leads to a marked enhancement of the alpha-7 receptor on the external plasmamembrane [4]. If indeed neurodegeneration is an aberrant form of development, and the C-terminal AChE peptides are pivotal in the trophic-toxic action via an identified receptor site, then new avenues could open for devising a new approach to neurodegeneration: identification of a pre-symptomatic biomarker (the peptide) coupled with interception at the alpha-7 receptor thereby stabilising any further cell loss, an effective 'cure'.

References

- [1] T. Arendt, M.K. Brückner, M. Lange, V. Bigl, Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development—a study of molecular forms, *Neurochem. Int.* 3 (1992) 381–396.
- [2] C.L. Bon, S.A. Greenfield, Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase: electrophysiological characterization in guinea-pig hippocampus, *Eur. J. Neurosci.* 17 (2003) 1991–1995.
- [3] C.E. Bond, P. Patel, L. Crouch, N. Tetlow, T. Day, S. Abu-Hayyeh, C. Williamson, S.A. Greenfield, Astroglia up-regulate transcription and secretion of 'readthrough' acetylcholinesterase following oxidative stress, *Eur. J. Neurosci.* 24 (2) (2006) 381–386.
- [4] C.E. Bond, M. Zimmermann, S.A. Greenfield, Upregulation of alpha7 nicotinic receptors by acetylcholinesterase C-terminal peptides, *PLoS One* 4 (2009) e4846.
- [5] R. Bowser, J.H. Kordower, E.J. Mufson, A confocal microscopic analysis of galaninergic hyperinnervation of cholinergic basal forebrain neurons in Alzheimer's disease, *Brain Pathol.* 7 (1997) 723–730.
- [6] T. Day, S.A. Greenfield, Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase in hippocampal organotypic cultures, *Exp. Brain Res.* 155 (4) (2004) 500–508.
- [7] B.G.M. Dickie, C. Holmes, S.A. Greenfield, Neurotoxic and neurotrophic effects of chronic N-Methyl-D-Aspartate exposure upon mesencephalic dopaminergic neurons in organotypic cultures, *Neuroscience* 72 (3) (1996) 731–741.
- [8] S. Eimerl, M. Schramm, The quantity of calcium that appears to induce neuronal death, *J. Neurochem.* (1994) 1223–1226.
- [9] S.R. Emmett, S.A. Greenfield, A peptide derived from the C-terminal region of acetylcholinesterase modulates extracellular concentrations of acetylcholinesterase in the rat substantia nigra, *Neurosci. Lett.* 358 (2004) 210–214.
- [10] S. Greenfield, D.J. Vaux, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and motor neurone disease: identifying a common mechanism, *Neuroscience* 113 (2002) 485–492.
- [11] S.A. Greenfield, T. Day, E.O. Mann, I. Bermudez, A novel peptide modulates alpha7 nicotinic receptor responses: implications for a possible trophic-toxic mechanism within the brain, *J. Neurochem.* 90 (2004) 325–331.
- [12] S.A. Greenfield, M. Zimmermann, C.E. Bond, Non-hydrolytic functions of acetylcholinesterase. The significance of C-terminal peptides, *FEBS J.* 275 (4) (2008) 604–611.
- [13] J. Nováková, L. Mikasová, E. Machová, V. Lisá, V. Dolezal, Chronic treatment with amyloid beta(1–42) inhibits non-cholinergic high-affinity choline transport in NG108-15 cells through protein kinase C signaling, *Brain Res.* 1062 (1–2) (2005) 101–110.
- [14] P.U. Onganer, M.B. Djamgoz, K. Whyte, S.A. Greenfield, An acetylcholinesterase-derived peptide inhibits endocytic membrane activity in a human metastatic breast cancer cell line, *Biochim. Biophys. Acta* 1760 (2006) 415–420.
- [15] R.J. Perrin, A.M. Fagan, D.M. Holtzman, Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease, *Nature* (2009) 916–922.
- [16] M.N. Rossor, Parkinson's disease and Alzheimer's disease as disorders of the isodendritic core, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 283 (6306) (1981) 1588–1590.
- [17] V. Zbarsky, J. Thomas, S. Greenfield, Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase: involvement of an ivermectin-sensitive site on the alpha 7 nicotinic receptor, *Neurobiol. Dis.* 16 (2004) 283–289.

em cérebros adultos normais, existe no Tetrâmero 'G4' de quatro subunidades catalíticas, enquanto em desenvolvimento e na Doença de Alzheimer, um nível desproporcional no «G1»[1].o monómero com falta de uma ligação de dissulfeto no interior onde o peptídeo iria residir. Assim como válida o conceito de que a neurodegeneração é uma forma aberrante de desenvolvimento, esta constatação sugere que o peptídeo é realmente separado em certos cenários. Para além disso, é improvável que o ciclo molecular inteiro da ACXhE se ligue ao recetor na sua totalidade, como foi documentado com o peptídeo em si.

4. O alvo do peptídeo

Sugerimos que o alvo molecular mais importante para o peptídeo AChE é um local secundário e modulador («alostérico») num recetor específico (o recetor nicotínico α -7). Este recetor seria um bom candidato para a intervenção terapêutica, já que (i) é um dos mais poderosos ionóforos de cálcio no cérebro; (ii) é co-expresso juntamente com a AChE precisamente no mesmo período de tempo altamente transitório em várias regiões do cérebro durante o desenvolvimento, (iii) pode ligar o peptídeo amiloide já relacionado com a Doença de Alzheimer e já foi implicado nas doenças neurodegenerativas; (iv) pode operar independentemente da ACh, com colina como um conector primário alternativo. Uma vez que a colina seria derivada da dieta, a ligação dos peptídeo AChE num local alostérico na α 7-nAChR seria um potente meio para modular o cálcio para o interior dos neurónios, deixando de precisar de qualquer transmissão clássica colinérgica, e disponível ao longo do «centro» dos neurónios globais. Para além disso, a morte neuronal observada na Doença de Alzheimer tem sido associada a uma disfunção nos mecanismos de absorção de colina (Novakova et al. [15]). Foi demonstrado [19] que as ações do peptídeo são de facto suscetíveis, no intervalo nanomolar, ao bloqueio do recetor α -7, mas esse tipo de prova só podia ser tratada como indireta. Subsequentemente, foram obtidas provas de que os peptídeos afetam diretamente a ligação e expressão do recetor: de facto, dentro de 24 horas, a aplicação do peptídeo AChE leva a uma melhoria significativa do recetor α -7 na membrana plasmática externa [4]. Se a neurodegeneração é de facto uma forma aberrante de desenvolvimento, e os peptídeos do C-terminal da AChE são essenciais na ação trófico-tóxica via um local recetor, então podem abrir-se novos caminhos para uma nova abordagem da neurodegeneração: a identificação de um marcador biológico pré-sintomático (o peptídeo) juntamente com a interceção ao nível do recetor α -7 estabilizando, desta maneira, qualquer perda de células adicionais, uma «cura» eficaz.

Referências

- [1] T. Arendt, M.K. Brückner, M. Lange, V. Bigl, Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic development—a study of molecular forms, *Neurochem. Int.* 3 (1992) 381–396.
- [2] C.L. Bon, S.A. Greenfi eld, Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase: electrophysiological characterization in guinea-pig hippocampus, *Eur. J. Neurosci.* 17 (2003) 1991–1995.
- [3] C.E. Bond, P. Patel, L. Crouch, N. Telford, T. Day, S. Abu-Hayeh, C. Williamson, S.A. Greenfi eld, Astroglia up-regulate transcription and secretion of 'readthrough' acetylcholinesterase following oxidative stress, *Eur. J. Neurosci.* 24 (2) (2006) 381–386.
- [4] C.E. Bond, M. Zimmermann, S.A. Greenfi eld, Upregulation of α 7 nicotinic receptors by acetylcholinesterase C-terminal peptides, *PLoS One* 4 (2009) e4846.
- [5] R. Bowser, J.H. Kordower, E.J. Mufson, A confocal microscopic analysis of galaninergic hyperinnervation of cholinergic basal forebrain neurons in Alzheimer's disease, *Brain Pathol.* 7 (1997) 723–730.
- [6] T. Day, S.A. Greenfi eld, Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase in hippocampal organotypic cultures, *Exp. Brain Res.* 155 (4) (2004) 500–508.
- [7] B.G.M. Dickie, C. Holmes, S.A. Greenfi eld, Neurotoxic and neurotrophic effects of chronic N-Methyl-D-Aspartate exposure upon mesencephalic dopaminergic neurons in organotypic cultures, *Neuroscience* 72 (3) (1996) 731–741.
- [8] S. Emerl, M. Schramm, The quantity of calcium that appears to induce neuronal death, *J. Neurochem.* (1994) 1223–1226.
- [9] S.R. Emmett, S.A. Greenfi eld, A peptide derived from the C-terminal region of acetylcholinesterase modulates extracellular concentrations of acetylcholinesterase in the rat substantia nigra, *Neurosci. Lett.* 358 (2004) 210–214.
- [10] S. Greenfi eld, D.J. Vaux, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and motor neurons disease: identifying a common mechanism, *Neuroscience* 113 (2002) 485–492.
- [11] S.A. Greenfi eld, T. Day, E.O. Mann, I. Bermudez, A novel peptide modulates α 7 nicotinic receptor responses: implications for a possible trophic-toxic mechanism within the brain, *J. Neurochem.* 90 (2004) 325–331.
- [12] S.A. Greenfi eld, M. Zimmermann, C.E. Bond, Non-hydrolytic functions of acetylcholinesterase. The significance of C-terminal peptides, *FEBS J.* 275 (4) (2008) 604–611.
- [13] J. Novakova, L. Mikasova, E. Machova, V. Lisa, V. Dolezal, Chronic treatment with amyloid beta(1–42) inhibits non-cholinergic high-affinity choline transport in NG108-15 cells through protein kinase C signaling, *Brain Res.* 1062 (1–2) (2005) 101–110.
- [14] P.U. Onganer, M.B. Djangoz, K. Whyte, S.A. Greenfi eld, An acetylcholinesterase-derived peptide inhibits endocytic membrane activity in a human metastatic breast cancer cell line, *Biochim. Biophys. Acta* 1760 (2006) 415–420.
- [15] R.J. Perrin, A.M. Fagan, D.M. Holtzman, Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease, *Nature* (2009) 916–922.
- [16] M.N. Rossor, Parkinson's disease and Alzheimer's disease as disorders of the isodendritic core, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 283 (6306) (1981) 1588–1590.
- [17] V. Zbarsky, J. Thomas, S. Greenfi eld, Bioactivity of a peptide derived from acetylcholinesterase: involvement of an ivermectin-sensitive site on the α 7 nicotinic receptor, *Neurobiol. Dis.* 16 (2004) 283–289.

In Review

Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease

Fadi Massoud, MD, CSPQ, FRCPC¹; Gabriel C Léger, MD, CSPQ, FRCPC²

Objective: To review the different pharmacological approaches to the cognitive, functional, and behavioural manifestations of Alzheimer disease (AD).

Methods: We searched and critically analyzed the most recent relevant literature on pharmacological treatment of AD.

Results: The current pharmacological approach to AD treatment is based on vascular prevention and symptomatic therapy with cholinesterase inhibitors (ChEIs) and memantine, an *N*-methyl-D-aspartic acid antagonist. Clinical trials of 6- to 12-month duration have shown statistically significant benefits with ChEIs and memantine on cognitive, global, functional, and behavioural outcome measures. In general, these benefits are modest. However, they are dose-dependent and reproducible across studies. Most importantly, these benefits are symptomatic as they do not alter disease course. According to the third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia, these agents are considered standard treatment options in AD. We will discuss practical issues related to current pharmacological management, such as setting realistic expectations, management of side effects, switching ChEIs, and the decision to discontinue treatment. The results of clinical trials studying potentially disease-modifying approaches in AD will also be reviewed. Unfortunately, although there remains much promise and enthusiasm, none of these agents has shown consistent benefits, and none are available for use in clinical practice.

Conclusion: Pharmacological options are presently available for the symptomatic treatment of AD. These treatments provide mild but sustained benefits. Before disease-modifying approaches become available, optimizing the use of the available treatment options is crucial.

Can J Psychiatry. 2011;56(10):579–588.

Clinical Implications

- AD is the most common neurodegenerative disorder.
- Symptomatic treatments are currently available, and they provide mild and reproducible benefits across studies.
- Several clinical trials of potentially disease-modifying treatments are ongoing.

Limitations

- Most clinical trials evaluating symptomatic pharmacological treatments in AD exclude patients with medical comorbidities.
- There are no randomized controlled trials exceeding 1-year duration.
- Few clinical trials have evaluated combinations of pharmacological treatments.

Key Words: *Alzheimer, dementia, pharmacotherapy, cholinesterase inhibitors, memantine, amyloid*

Tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer

Dr. Fadi Massoud, CSPQ, FRCPC₁; Dr. Gabriel C Léger, CSPQ, FRCPC₂

Objetivo: Analisar as diferentes abordagens farmacológicas às manifestações cognitivas, funcionais e comportamentais da Doença de Alzheimer (DA).

Métodos: Foi pesquisada e analisada a literatura mais recente no tratamento farmacológico da DA.

Resultados: A abordagem farmacológica atual em relação ao tratamento da DA é baseada na prevenção vascular e terapia sintomática com inibidores de colinesterase (ChEIs) e memantina, um ácido agonista N-metil-D-Aspartato. Ensaios clínicos com uma duração de 6 a 12 meses demonstraram benefícios estatisticamente significativos com ChEIs e a memantina em medidas cognitivas, globais, funcionais e comportamentais resultantes. No geral estes benefícios são modestos. No entanto, são dependentes de doses e são reproduzíveis em todos os estudos. Mais importante ainda é o facto de estes benefícios serem sintomáticos, visto que não alteram o curso da doença. De acordo com a «Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia» estes agentes são considerados opções de tratamento *standard* da DA. Serão discutidas questões práticas em relação à gestão da farmacologia atual, tais como a definição de expectativas realistas, gestão dos efeitos secundários, a troca de ChEIs, e a decisão de descontinuar o tratamento. Os resultados de ensaios clínicos cujo estudo inclui abordagens que incluem a modificação da doença na DA também serão analisados. Infelizmente, embora exista muita promessa e entusiasmo, nenhum destes agentes mostrou benefícios consistentes, e não existe nenhum disponível para uso na prática clínica.

Conclusão: Estão atualmente disponíveis opções farmacológicas para o tratamento sintomático da DA. Estes tratamentos proporcionam benefícios ligeiros mas continuados. Antes que fiquem disponíveis abordagens que envolvam a modificação da doença, é vital a optimização do uso das opções dos tratamentos disponíveis.

Can J Psychiatry. 2011;56(10):579–588.

Implicações clínicas

- DA é a doença neurodegenerativa mais comum.
- Estão atualmente disponíveis tratamentos sintomáticos, e estes fornecem efeitos ligeiros e reproduzíveis em todos os estudos.
- Estão em curso vários ensaios clínicos de potenciais tratamentos que envolvem a modificação da doença.

Limitações

- A maior parte dos ensaios clínicos que avaliam os tratamentos da farmacologia sintomática da DA excluem pacientes com comorbidades médicas.
- Não há ensaios controlados aleatórios que excedam a duração de um ano.
- São poucos os ensaios clínicos que avaliaram combinações de tratamentos farmacológicos.

Palavras Chave: Alzheimer, demência, farmacoterapia, inibidores de colinesterase, memantina, amilóide

AD is the most common neurodegenerative disorder. The World Alzheimer Report published in 2009 estimated that 35.6 million people will be living with dementia, worldwide, in 2010.¹ This figure will increase to 65.7 million by 2030 and to 115.4 million by 2050. The World Alzheimer Report published on Alzheimer's Day in September 2010 estimates the cost of dementia at \$604 billion, globally, which is equivalent to 1% of the world's gross domestic product.² As are most aging industrialized countries, Canada is not spared by this disease. A report commissioned by the Alzheimer Society published in 2009 and entitled *Rising Tide: The Impact of Dementia in Canada* drew alarming conclusions.³ According to this report, more than 480 000 Canadians (1.5% of Canada's population) were affected by dementia in 2008. This figure will more than double by 2038, reaching 1 125 200 people (2.8% of Canada's population). The cost of dementia in Canada will double every decade and increase from \$15 billion in 2008 to \$153 billion in 2038. The Rising Tide report³ concluded by making 5 general recommendations, which include recognizing the importance of prevention and early intervention. This review will critically discuss the roles of vascular prevention, ChEIs, and memantine, an NMDA antagonist, in the pharmacological management of AD. The results of clinical trials studying potentially disease-modifying approaches in AD will also be discussed.

Abbreviations

Aβ	beta-amyloid
ACh	acetylcholine
AChE	acetylcholinesterase
AD	Alzheimer disease
APP	amyloid precursor protein
BACE1	beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1
BuChE	butyrylcholinesterase
CCCDTD	Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia
ChEI	cholinesterase inhibitor
CIBIC	Clinician Interview-Based Impression of Change
GSK3	glycogen-synthase-kinase-3
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
NFT	neurofibrillary tangle
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartic acid
PPARγ	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
RCT	randomized controlled trial
tau	tubulin-associated unit

Mechanisms of Disease

A brief description of the mechanisms of disease involved in AD facilitates the understanding of current and future pharmacological interventions. Although the pathophysiology of AD is largely unknown, the amyloid cascade hypothesis is the main one proposed to explain the disease process.⁴⁻⁶ According to this hypothesis, abnormal production or insufficient clearance of the Aβ protein is thought to result in extracellular amyloid plaque deposition, which in turn leads to secondary events, such as hyperphosphorylation of the protein tau and generation of NFTs, inflammation, excitotoxicity, and, eventually, cell death through activation of the apoptotic pathway.⁷⁻⁹ These events cause deficits in neurotransmitters (especially ACh), which are thought to be responsible for the clinical manifestations of the disease.¹⁰ The APP undergoes cleavage by 2 pathways (Figure 1). The sequential cleavage of APP by alpha-secretase and gamma-secretase leads to the formation of a soluble particle (p3 protein) that does not deposit abnormally. However, the sequential cleavage of APP by beta-secretase and gamma-secretase leads to the formation of insoluble Aβ that eventually deposits into amyloid plaques leading to the pathological process. Recent data suggest that soluble Aβ may be toxic before it actually deposits into plaques.^{11,12}

An alternate hypothesis considers NFTs at the centre of the pathophysiological process. NFTs are produced by hyperphosphorylation of the protein tau, which is usually responsible of stabilizing the axonal cytoskeleton.¹³⁻¹⁵ They lead to disruption in axonal transport and eventually to cell death.

In recent years, increased emphasis has been put on the vascular contribution to AD's pathophysiology. Most vascular risk factors are also risk factors for AD.¹⁶ In the Nun Study, a longitudinal clinico-pathological study, the coexistence of ischemic lesions with plaques and tangles in the brains of participants increased the risk of clinical expression of dementia by a factor of 20.¹⁷ A recent study shows that as people suffering from dementia get older, the neuropathological contribution of typical AD stigmata decreases, suggesting an incremental role for vascular contribution.¹⁸⁻²⁰

Approved Pharmacological Treatment

Vascular Prevention

The 2 vascular risk factors mostly studied with respect to cognitive outcomes are hypertension and dyslipidemia. Three RCTs have shown that optimal treatment of high blood pressure in people with or without cerebrovascular disease was associated with better cognitive outcomes.²¹⁻²³ HYVET evaluated the impact of treating hypertension on incidence of dementia in people aged 80 years and older.^{24,25} The treatment group in this study showed statistically significant benefits on cardiovascular and cerebrovascular outcomes. However, treatment of hypertension did not result in a reduction of

A DA é a doença neurodegenerativa mais comum. O «World Alzheimer Report» publicado em 2009 estima que 35,6 milhões de pessoas terão demência, em todo o mundo, em 2010.¹ Este número irá aumentar para 65,7 milhões em 2030 e para 115,4 milhões em 2050. O «World Alzheimer Report», publicado no Dia Mundial de Alzheimer em setembro de 2010, estima que o custo da demência esteja por volta dos 604 mil milhões de dólares, globalmente, o que equivale a 1% do produto interno bruto do mundo.² Como muitos dos países industrializados, o Canadá não é poupado por esta doença. Um relatório comissionado pela «Alzheimer Society» publicado em 2009, com o título «Rising Tide: The Impact of Dementia in Canada» chegou a conclusões alarmantes.³ De acordo com este relatório, mais de 480 000 Canadianos (1,5% da população do Canadá) foram afetados por demência em 2008. Este número será mais do dobro em 2038, chegando a 1 125 200 pessoas (2,8% da população do Canadá). O custo da demência no Canadá irá duplicar a cada década e aumentar de 15 mil milhões de dólares para 153 mil milhões de dólares em 2038. O relatório «The Rising Tide»³ concluiu a fazer 5 recomendações gerais, que incluíam reconhecer a importância da prevenção e da intervenção precoce. Esta análise irá discutir criticamente os papéis da prevenção vascular, ChEIs, e memantina, e o NMDA agonista, na gestão farmacológica da DA. Os resultados dos ensaios clínicos que estudam potenciais abordagens da modificação da DA também serão discutidos.

Mecanismos da Doença

Uma breve descrição dos mecanismos da doença envolvidos na DA facilita o entendimento de intervenções farmacológicas atuais e futuras. Ainda que a fisiopatologia da DA seja em grande parte desconhecida, a hipótese da cascata amilóide é a mais usada para explicar o processo da doença.⁴⁻⁶ De acordo com esta hipótese, a produção anormal ou o apuramento insuficiente da proteína Aβ provavelmente resulta na deposição extracelular da placa amilóide, que por sua vez leva a eventos secundários, como a hiperfosforilação da proteína tau e na produção de NFTs (emaranhados neurofibrilares), inflamação, excitotoxicidade, e, eventualmente, morte celular através da ativação da apoptose.⁷⁻⁹ Estes eventos causam um défice nos neurotransmissores (especialmente ACh), que se julga serem responsáveis pelas manifestações clínicas da doença.¹⁰ A proteína precursora de amilóide (PPA) sofre segmentação de duas maneiras (Figura 1). A segmentação sequencial da PPA por «alpha-secretase» e «gamma-secretase» leva à formação de partículas solúveis (proteína p3) que não depositam anormalmente. No entanto, a segmentação sequencial da PPA por «beta-secretase» e «gamma secretase» leva à formação de Aβ insolúvel que eventualmente se deposita nas placas amilóides que leva ao processo patológico. Dados recentes sugerem que um Aβ solúvel pode ser tóxico antes que possa realmente depositar em placas.^{11,12}

Uma hipótese alternativa considera os NTFs como o centro do processo fisiopatológico. Os NTFs são produzidos por hiperfosforilação da proteína tau, que é normalmente responsável pela estabilização do citoesqueleto axonal.¹³⁻¹⁵ Estes levam a uma interrupção no transporte axonal e, por fim, morte cerebral.

Mais ênfase foi dada, nos últimos anos, à contribuição vascular da fisiopatologia da DA. A maioria dos fatores de risco vasculares são também fatores de risco da DA.¹⁶ No «Nun Study», um estudo clínico-patológico longitudinal, verificou-se que a coexistência de lesões isquémicas com placas e emaranhados no cérebro dos participantes aumenta o risco de uma expressão clínica de demência por um fator de 20.¹⁷ Um estudo recente mostra que à medida que as pessoas que sofrem de demência envelhecem, a contribuição neuropatológica da stigmata típica da DA diminui, sugerindo um papel realçado da contribuição vascular.¹⁸⁻²⁰

Tratamento farmacológico aprovado

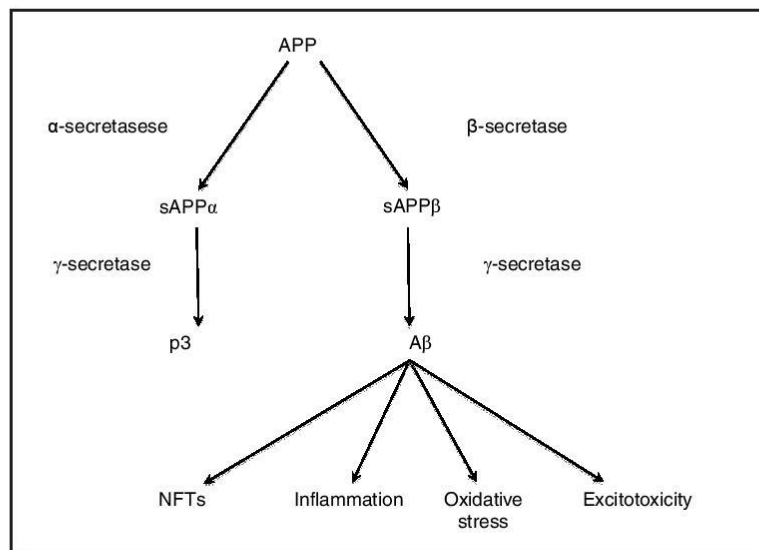
Prevenção vascular

Os dois fatores de risco vascular principalmente estudados no que diz respeito a resultados cognitivos são hipertensão e dislipidemia. Três ECRs mostraram que o melhor tratamento da tensão arterial alta em pessoas com ou sem doença cerebrovascular está associado a melhores resultados cognitivos.²¹⁻²³ O HYVET avaliou o impacto do tratamento da hipertensão sobre a incidência de demência em pessoas com idades superiores a 80 anos.^{24,25} O grupo de tratamento neste estudo mostrou benefícios estatisticamente significativos em resultados cardiovasculares e cerebrovasculares. No entanto, o tratamento da hipertensão não resultou na redução da

Abreviaturas

Aβ	beta-amilóide
ACh	acetilcolina
AChE	acetylcholinesterase
DA	Doença de Alzheimer
PPA	proteína precursora de amilóide
BACE1	«Beta-secretase 1»
BuChE	butirilcolinesterase
CCCDTD	Conferência de Consenso Canadano sobre Diagnóstico e Tratamento da Demência
ChEI	inibidor de colinesterase
CIBIC	Impressão de mudança baseada em entrevistas clínicas
GSK3	Glycogen synthase kinase 3
HYVET	Ensaio sobre hipertensão em pessoas com idade muito avançada
NFT	emaranhados neurofibrilares
NMDA	N-metil-D-Aspartato
PPARγ	receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissoma
ECR	estudo controlado randomizado
tau	unidade associada à tubulina

Figure 1 Amyloid cascade hypothesis in AD



dementia incidence. The results of HYVET were included in a meta-analysis of all 4 primary prevention studies in hypertension evaluating incident dementia. The pooled relative risk calculated from this meta-analysis is borderline significant (RR 0.87; 95% CI 0.76 to 1.00, $P = 0.04$). The CCCD TD gave treatment of hypertension a grade B, level I recommendation as an option in primary prevention of cognitive decline.²⁶ Two major primary prevention RCTs evaluating the benefits of cholesterol-lowering medications showed statistically significant benefits on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in treated people.^{27,28} However, there were no benefits on cognitive outcome measures used in these RCTs. These counterintuitive results can be explained, at least in part, by the relatively crude cognitive measures used and by the short duration of follow-up. A longitudinal observational study in a tertiary memory clinic showed that treatment of vascular risk factors is associated with a slower decline on cognitive measures in people with AD.²⁹

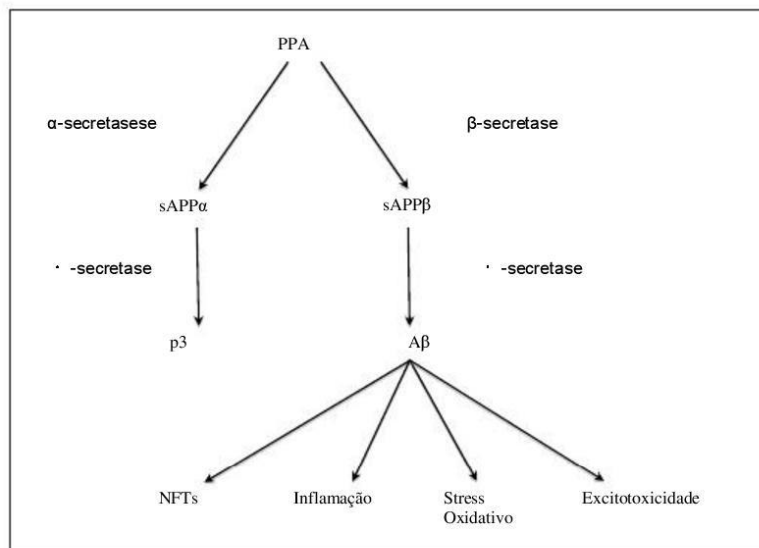
Cholinesterase Inhibitors

There are 3 ChEIs available on the Canadian market: donepezil, rivastigmine, and galantamine. Use of these agents is based on studies showing that people with AD have deficits in ACh production leading to cortical cholinergic dysfunction.³⁰ Cholinesterase, which exists in 2 forms, BuChE and AChE, degrades ACh in the synaptic cleft. ChEIs act by inhibiting this action and optimize the levels of ACh available for postsynaptic stimulation.³¹ ChEIs improve symptoms of AD, but they do not alter its natural clinical course. Hence they are considered symptomatic treatments for AD (Tables 1 and 2).

Donepezil. Donepezil is a piperidine derivative that inhibits AChE.³² A Cochrane review³³ evaluated the benefits of donepezil and included 24 trials and 5796 people with mild-to-severe AD. Pooled analyses showed statistically significant benefits on cognitive, global (clinician's or caregiver's impression of response to treatment), functional, and behavioural outcome measures (Table 2). In general, both the doses of 5 and 10 mg daily were effective, with marginal incremental benefit at the higher dose. There were more dose-dependent side effects in donepezil-treated patients, the most common of which are nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, dizziness, fatigue, and anorexia.

Rivastigmine. Rivastigmine is a carbamate derivative that reversibly inhibits both AChE and BuChE.³⁴ The clinical relevance of this dual inhibition is unclear.³⁵ A transdermal formulation of rivastigmine is currently available on the Canadian market, which aims at minimizing cholinergic side effects while allowing titration to the highest (and most effective) doses of the medication.^{36,37} A Cochrane review³⁸ including 9 trials and 4775 patients evaluated the benefits of rivastigmine in mild-to-moderate AD. Pooled analyses showed benefits on cognitive, global, and functional outcome measures (Table 2). There were no statistically significant benefits on behavioural outcomes. The benefits were observed mostly in people on the highest doses of the medication (6 to 12 mg daily). Side effects include nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, headache, syncope, abdominal pain, and dizziness. The Investigation of transDermal Exelon in ALzheimer's disease (commonly referred to as IDEAL) study compared transdermal rivastigmine to oral rivastigmine.³⁷ The highest available transdermal dose (10 cm²) was as effective as the oral maximal dose

Figura 1 hipótese de cascata amilóide na DA



incidência da demência. Os resultados do HYVET foram incluídos na metanálise dos 4 estudos de prevenção primários da avaliação da incidência da hipertensão na demência. O risco relativo total calculado a partir desta meta-análise é marginalmente significativo (RR 0,87; 95% CI 0,76 to 1,00, P = 0,04). O CCCDTD deu ao tratamento da hipertensão o grau B, recomendação de nível I como uma opção na prevenção primária do declínio cognitivo.²⁶ Duas das principais RCTs de prevenção primárias que avaliam o benefício da medicação que reduz o colesterol mostrou benefícios estatisticamente significativos em resultados cardiovasculares e cerebrovasculares em pessoas tratadas.^{27,28} No entanto, não existiram benefícios nas medidas cognitivas resultantes usadas nestes RCTs. Estes resultados contra-intuitivos podem ser explicados, pelo menos em parte, pelas medidas cognitivas relativamente rudimentares usadas e pela curta duração do acompanhamento. Um estudo observacional longitudinal numa clínica de memória terciária mostrou que o tratamento de fatores de risco vasculares está associado a um declínio mais lento nas medidas cognitivas em pessoas com DA.²⁹

Inibidores de colinesterase

Existem três ChEIs disponíveis no mercado Canadano: donepezil, rivastigmina, e galantamina. O uso destes agentes é baseado em estudos que mostram que as pessoas com DA têm défices na produção de ACh, o que leva a uma disfunção colinérgica cortical.³⁰ A Colinesterase, que existe em duas formas, BuChE e AChE, degrada a ACh na fenda sináptica. Os ChEIs atuam ao inibirem esta ação e otimizam os níveis de ACh disponíveis para estimulação pós-sináptica.³¹ Os ChEIs melhoram os sintomas da DA, mas não alteram o seu curso clínico natural. Por isso são considerados tratamentos sintomáticos da DA (Tabela 1 e 2).

Donepezil. Donepezil é um derivado de piperidina, que inibe AChE.³² Uma análise da Cochrane³³ avaliou os benefícios de donepezil e incluiu 24 ensaios e 5796 pessoas com DA desde ligeira a grave. Análises combinadas mostraram benefícios estatisticamente significativos nas medidas cognitivas, globais (impressão do médico ou do cuidador acerca da resposta ao tratamento), funcionais, e comportamentais resultantes (Tabela 2). Em geral, ambas as doses de 5 e 10 mg diárias foram eficazes, com um benefício adicional marginal na dose mais alta. Existiam outros efeitos secundários dependentes de dose em pacientes tratados com donepezil, os mais comuns dos quais são náusea, vômitos, diarreia, câibras musculares, tonturas, fadiga, e anorexia.

Rivastigmina. Rivastigmina é um derivado de carbamato que inibe reversivelmente tanto a AChE como a BuChE.³⁴ A relevância clínica desta dupla inibição é incerta.³⁵ Está disponível atualmente no mercado canadano uma formulação transdérmica da rivastigmina, que visa minimizar os efeitos secundários colinérgicos enquanto permite a titulação para as doses da medicação mais altas (e mais eficientes).^{36,37} Uma análise da Cochrane³⁸ que inclui 9 ensaios e 4775 pacientes avaliou os benefícios da rivastigmina em DA desde ligeira a grave. Análises combinadas mostraram benefícios nas medidas funcionais, cognitivas e globais resultantes (Tabela 2). Não existiram benefícios estatisticamente significativos em resultados comportamentais. Os benefícios foram observados, na maioria, em pessoas a tomar as doses mais altas de medicação (6 a 12 mg diárias). Os efeitos secundários incluem náusea, vômitos, diarreia, anorexia, dores de cabeça, síncope, dor abdominal, e tonturas. A Investigação de transdérmicos Exelon na doença de Alzheimer (normalmente referida como «IDEAL») estuda a comparação entre rivastigmina transdérmica e rivastigmina oral.³⁷ A dose transdérmica mais alta disponível (10 cm²) foi tão eficaz como a máxima dose oral

Table 1 Pharmacological properties of ChEIs and memantine				
Name	Metabolism	Starting dose	Minimal effective dose	Maximal dose
Donepezil	Hepatic CYP, CYP2D6, CYP3A4	5 mg/sid	5 mg/sid	10 mg/sid
Rivastigmine (Oral)	Renal	1.5 mg/bid	3 mg/bid	6 mg/bid
Rivastigmine (Transdermal)	Renal	5 cm ² /sid	10 cm ² /sid	10 cm ² /sid
Galantamine ER	Hepatic CYP, CYP2D6, CYP3A4	8 mg/sid	16 mg/sid	24 mg/sid
Memantine	Renal	5 mg in 1 or 2 daily doses	10 mg in 1 or 2 daily doses	20 mg in 1 or 2 daily doses ^a
^a In people with significant renal impairment (creatinine clearance of ≤ 30 mL/min), the maximal daily dose should not exceed 10 mg.				
bid = twice daily; CYP = cytochrome P450; ER = extended release; sid = once daily				

(12 mg daily) on cognitive, global, and functional outcome measures. However, it was associated with almost 3 times less gastrointestinal cholinergic side effects.

Galantamine. Galantamine is a tertiary alkaloid that reversibly inhibits AChE and allosterically binds to nicotinic receptors enhancing cholinergic transmission.³⁹ The clinical relevance of this unique additional property is unclear. A Cochrane review⁴⁰ including 10 clinical trials and 6805 patients with AD and mild cognitive impairment showed statistically significant treatment effects on cognitive, global, functional, and behavioural outcome measures (Table 2). Unlike trials with other ChEIs, dose-response was inconsistent with galantamine, especially on measures of global rating. An RCT that studied patients with mixed AD with cerebrovascular disease and vascular dementia showed statistically significant treatment benefits at 24 weeks for doses of 16 to 24 mg daily on the Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognition (commonly referred to as ADAS-Cog), the CIBIC, the Disability Assessment for Dementia (commonly referred to as DAD) scale, and the Neuropsychiatric Inventory (commonly referred to as NPI).⁴¹ Typical cholinergic side effects were more commonly reported in patients on galantamine, compared with placebo.

Memantine

Memantine is an NMDA noncompetitive glutamate receptor antagonist.⁴² Its use in AD is based on studies showing that glutamate-related excitotoxicity is involved in the pathophysiology of the disease.⁴³ A Cochrane review⁴⁴ of memantine showed statistically significant treatment benefits at 24 weeks on measures of cognition, function, and global measures in pooled analyses of the 3 RCTs in moderate-to-severe AD. Analyses of the 3 unpublished trials in mild-to-moderate AD showed statistically significant treatment benefits on measures of cognition only. One study in moderate-to-severe AD showed that combining memantine to a stable dose of donepezil led to statistically

significant additional benefits on measures of cognition (Severe Impairment Battery), function (Alzheimer's Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living), and global assessment CIBIC.⁴⁵ Memantine is usually well tolerated. Dose-limiting side effects are rare and they consist of dizziness, headache, somnolence, and confusion. In Canada, memantine is approved for the treatment of moderate-to-severe AD.

Practical Issues in Current Pharmacological Management

Four clinical issues need to be considered when prescribing ChEIs and memantine for AD: treatment expectations, management of side effects, switching agents, and discontinuation of therapy.

Treatment Expectations. As mentioned previously, all available pharmacological treatments are symptomatic, and they do not alter progression of an otherwise neurodegenerative process. Treatment expectations need to be adjusted accordingly. It is challenging to translate the results of RCTs of several hundred patients to an individual patient with no placebo comparator.⁴⁶ In clinical practice, the individual patient, before treatment is started, serves as their own comparator, once treatment is instituted. Overall, in mild-to-moderate AD, patients tend to show improvement on cognitive measures that reach their peak at 6 months, and cross baseline at 9 to 12 months. On global measures, maximal benefit is usually observed at 3 months, and patients tend to cross baseline performance at 6 months. Patients do not typically show improvement on functional measures but rather a stabilization that lasts for an average of 6 months. Hence functions lost, such as managing one's finances or driving, should not be expected to significantly improve with treatment. Regarding behaviour, treatment with ChEIs usually prevents new neuropsychiatric symptoms in mild-to-moderate AD, and may help alleviate some of these symptoms in moderate-to-severe AD (such as depression, apathy, and anxiety). In moderate-to-severe AD, memantine

Tabela 1 propriedades farmacológicas de ChEIs e memantina				
Nome	Metabolismo	Dose inicial	Dose mínima eficaz	Dose máxima
Donepezil	Hepático CYP, CYP2D6, CYP3A4	5 mg/sid	5 mg/sid	10 mg/sid
Rivastigmina (Oral)	Renal	1.5 mg/bid	3 mg/bid	6 mg/bid
Rivastigmina (Transdérmico)	Renal	5 cm ² /sid	10 cm ² /sid	10 cm ² /sid
Galantamina LP	Hepático CYP, CYP2D6, CYP3A4	8 mg/sid	16 mg/sid	24 mg/sid
Memantina	Renal	5 mg em 1 ou 2 doses diárias	10 mg em 1 ou 2 doses diárias	20 mg em 1 ou 2 doses diárias

*Em pessoas com insuficiência renal significativa (depuração da creatinina de ≤ 30 mL/min), a dose máxima diária não deve exceder os 10 mg.
bid = duas vezes por dia; CYP = citocromo P450; LP = liberação prolongada; sid = uma vez por dia

(12 mg diários) em medidas de desfecho cognitivas, globais, e funcionais. No entanto, foi associada com quase 3 vezes menos efeitos colinérgicos gastrointestinais secundários.

Galantamina. Galantamina é um alcalóide terciário que inibe reversivelmente AChE e liga alostericamente a receptores nicotínicos melhorando a transmissão colinérgica.³⁹ A relevância clínica deste propriedade adicional única é incerta. A análise Cochrane⁴⁰ incluindo 10 ensaios clínicos e 6805 pacientes com DA e leve comprometimento cognitivo mostraram efeitos do tratamento estatisticamente significativos em medidas cognitivas, globais, funcionais, e comportamentais resultantes (Tabela 2). Ao contrário das outras ChEIs, a dose-resposta foi inconsistente com a galantamina, especialmente em medidas de classificação global. Um ECR que estudou pacientes com uma mistura de DA com doenças cerebrovasculares e demência vascular mostrou benefícios no tratamento estatisticamente significativos nas 24 semanas, para doses de 16 a 24 mg diárias na Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer-Cognição (normalmente referido como ADAS-Cog), o CIBIC, a Escala de Avaliação de Incapacidade em Demência (normalmente referido como DAD), e o Inventário Neuropsiquiátrico (referido normalmente como NPI).⁴¹ Efeitos secundários colinérgicos típicos foram mais frequentemente relatados em pacientes tratados com galantamina, comparado com os tratados com placebo.

Memantina

Memantina é um recetor antagonista NMDA de glutamato não competitivo.⁴² O seu uso em DA é baseado em estudos que mostram que a excitotoxicidade relacionada com glutamato está envolvida na fisiopatologia da doença.⁴³ A análise Cochrane⁴⁴ da memantina mostrou benefícios estatisticamente significativos às 24 semanas em medidas de cognição, função, e medidas globais em análises agrupadas das 3 ECRs em DA moderada a grave. Análises dos 3 ensaios não publicados em DA leve a moderada mostrou benefícios de tratamento estatisticamente significativos somente em medidas de cognição. Um estudo em DA moderada a grave mostrou que combinar memantina com uma dose estável de donepezil leva

a benefícios adicionais estatisticamente significativos em medidas de cognição (Severe Impairment Battery), função (Alzheimer's Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living), e avaliação global CIBIC.⁴⁵ A memantina é normalmente tolerada. Os efeitos secundários da limitação de dose são raros e consistem em tonturas, dores de cabeça, sonolência, e confusão. No Canadá, a memantina está aprovada para o tratamento de DA moderada a grave.

Questões Práticas na Gestão Farmacológica Atual

Quatro questões clínicas precisam de ser consideradas ao prescrever ChEIs memantina para DA: expectativas do tratamento, gestão dos efeitos secundários, mudança dos agentes, e descontinuação da terapia.

Expectativas do tratamento. Conforme mencionado anteriormente, todos os tratamentos farmacológicos disponíveis são sintomáticos, e não alteram a progressão de um processo que de outro modo é neurodegenerativo.

As expectativas do tratamento precisam de ser ajustadas em consonância. É desafiante traduzir os resultados de ECRs de centenas de paciente para um único paciente sem nenhum comparativo com placebo.⁴⁶

Na prática clínica o paciente individual, antes de iniciar o tratamento, serve como comparativo, quando o tratamento é instituído. No geral, em DA leve a moderada, os pacientes tendem a mostrar melhoras em medidas cognitivas que alcançam o seu pico aos 6 meses, e cruzam a linha de base dos 9 a 12 meses. Nas medidas globais, o benefício máximo é observado normalmente aos 3 meses, e os pacientes tendem a ultrapassar o desempenho base aos 6 meses.

Os pacientes não mostram normalmente melhoria em medidas funcionais mas sim uma estabilização que dura uma média de 6 meses. Portanto não se espera que funções perdidas, como gerir as finanças ou conduzir, melhorem significativamente com o tratamento. Em relação ao comportamento, o tratamento com ChEIs normalmente previne novos sintomas neuropsiquiátricos em DA leve a moderada, e podem ajudar a aliviar alguns destes sintomas em DA moderada a grave (como depressão, apatia, e ansiedade). Em DA moderada a grave, a memantina

Table 2 Summary of statistically significant benefits in recent cochrane reviews with ChEIs in AD			
Measure	Donepezil, weeks (mg/day)	Rivastigmine, weeks (mg/day)	Galantamine, weeks (mg/day)
Cognitive outcome measures			
Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognition	24 (5 and 10)	26 (1–4 and 6–12) and 52 (6–12)	12 (18–36) 24 (8–32)
Severe Impairment Battery	24 (10)	26 (6–12)	
Mini mental status examination	24 (5 and 10) and 52 (10)	26 (1–4 and 6–12) and 52 (6–12)	
Functional outcome measures			
Disability Assessment for Dementia Scale	24 (10)		12 and 24 (24–32 ^a)
ADCS-ADL	24 (10)	24 (6–12)	24 (16–24 ^a)
Progressive Deterioration Scale	52 (10)	26 and 52 (6–12)	
Global outcome measures			
CIBIC-Plus	24 (5 and 10)	26 and 52 (1–4 and 6–12)	
Global ratings			12 (18 and 36) and 24 (16, 24, and 32)
ADCS-CGIC		26 and 52 (1–4 and 6–12)	
Behavioural outcome measures			
Neuropsychiatric Inventory	24 (10)	Nonsignificant	24 (16 and 24)
^a One trial The table describes the doses (mg/day) and duration (weeks) of trials at which treatment differences were statistically significant for various outcome measures. ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living inventory; ADCS-CGIC: ADCS Clinical Global Impression of Change; CIBIC-Plus = CIBIC with Caregiver Input			

tends to stabilize cognitive and functional manifestations of the disease for an average of 6 months. Most,^{47–52} but not all,^{53,54} published guidelines agree that a standard pharmacological approach to AD should be to offer patients at least a trial of ChEI and (or) memantine. On that issue, the CCCDTD concludes: “all three cholinesterase inhibitors available in Canada are modestly efficacious for mild to moderate AD. They are all viable options for most patients with mild to moderate AD.”⁵⁵ p. 362

Management of Side Effects. ChEIs are associated with cholinergic side effects, which include anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal discomfort, dizziness, fatigue, and muscle cramps. These symptoms are observed with the 3 available ChEIs and are clearly dose-dependent. Starting these agents at the lowest dose, and slowly titrating by no less than 4-week intervals to the minimally effective dose, helps to minimize these side effects. The transdermal formulation of rivastigmine is associated with considerably less gastrointestinal cholinergic side effects, but may be associated with skin intolerance in a minority of patients.

RCTs have excluded many subgroups of patients with common comorbidities. In the absence of clear guidelines regarding the treatment of patients with AD suffering from other serious medical comorbidities, we can only recommend prudence and an individualized approach based on clinicians' judgment.

Switching Agents. Even though ChEIs belong to the same general class, their individual pharmacological properties make switching a feasible option for intolerance or for lack of clinical response.⁵⁵ In the case of intolerance, we recommend clinicians wait for complete resolution of side effects of the initial agent before switching to the second agent, which can then be titrated according to the usual recommendations. In the case of lack of clinical response, which we define empirically as significant deterioration despite the use of a symptomatic medication at an effective dose for at least 6 months, switching to the second agent can be done overnight, with quicker titration (in 2-week intervals) until the minimal effective dose is reached. We do not recommend switching for loss of response after several years of treatment with a ChEI as this usually indicates natural progression to a more severe stage of the disease. In our experience, these people benefit from the addition of memantine rather than from switching to a second ChEI. Unfortunately, memantine is only reimbursed as monotherapy and in only one Canadian province.

Discontinuation of Therapy. Discontinuing therapy with ChEIs or memantine is both scientifically and emotionally challenging, and no clinical trial satisfyingly guides the clinicians confronted with this difficult decision. The CCCDTD has identified some indications for discontinuation of treatment in AD⁵⁰ (Table 3).

Tabela 2 Sumário dos benefícios estatisticamente significativos na recente análise de cochrane com ChEIs em DA			
Medida	Donepezil, semanas (mg/dias)	Rivastigmina, semanas (mg/dias),	Galantamina, semanas (mg/dias),
Medidas de desfecho cognitivas			
Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer-Cognição	24 (5 e 10)	26 (1-4 e 6-12) e 52 (6-12)	12 (18-36) e 24 (8-32)
Testes de Deterioração Grave	24 (10)	26 (6-12)	
Mini exame do estado mental	24 (5 e 10) e 52 (10)	26 (1-4 e 6-12) e 52 (6-12)	
Medidas de desfecho funcionais			
Escala de Avaliação de Incapacidade em Demência	24 (10)		12 e 24 (24-32)
ADCS-ADL	24 (10)	24 (6-12)	24 (16-24)
Escala de deterioração progressiva	52 (10)	26 e 52 (6-12)	
Medidas de desfecho globais			
CIBIC-Plus	24 (5 e 10)	26 e 52 (1-4 e 6-12)	
Classificações globais			12 (18 e 36) e 24 (16, 24, e 32)
ADCS-CGIC		26 e 52 (1-4 e 6-12)	
Medidas de desfecho comportamentais			
Inventário neuropsiquiátrico	24 (10)	Não significativo	24 (16 e 24)
<p>* Um ensaio</p> <p>A tabela descreve as doses (mg/dia) e duração (semanas) dos ensaios nos quais as diferenças dos tratamentos eram estatisticamente significantes para várias medidas de desfecho.</p> <p>ADCS-ADL: «Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living inventory», ADCS-CGIC: ADCS Impressão Clínica Global da Mudança; CIBIC-Plus = CIBIC com a colaboração do cuidador</p>			

tende a estabilizar manifestações cognitivas e funcionais da doença para uma média de 6 meses. A maior parte,⁴⁷⁻⁵² (mas não todas),^{53,54} das diretrizes publicadas concordam que o padrão da abordagem farmacológica devia ser a oferta a pacientes de pelo menos um ensaio de ChEI e (ou) memantina. Sobre essa questão, o CCCDTD conclui: «os três inibidores de colinesterase disponíveis no Canadá são modestamente eficazes para DA leve a moderada. Todas as opções são viáveis para a maioria dos pacientes com DA leve a moderada.»^{50, p. 362}

Gestão dos efeitos secundários. ChEIs estão associados com efeitos secundários colinérgicos, o que inclui anorexia, náusea, vômito, diarreia, desconforto abdominal, tonturas, fadiga, e câibras. Estes sintomas são observados com os três ChEIs disponíveis e são claramente dependentes da dosagem. Iniciando estes agentes na dose mínima, e titular lentamente durante intervalos de quatro semanas, no mínimo, até à dose mínima eficaz, ajuda a minimizar estes efeitos secundários. A formulação transdérmica da rivastigmina está associada aos efeitos secundários colinérgicos gastrointestinais consideravelmente menores, mas pode ser associada a intolerância dérmica numa minoria de pacientes.

Os ECRs excluíram muitos subgrupos de pacientes com comorbidades comuns. Na ausência de diretrizes claras em relação ao tratamento de pacientes com DA que sofrem de outras comorbidades médicas, só podemos recomendar prudência e uma abordagem individualizada baseada no discernimento do médico.

Mudança de agentes. Ainda que os ChEIs pertençam à mesma classe geral, as suas propriedades farmacológicas individuais fazem com que a troca seja uma opção viável face à intolerância ou para a falta de resposta clínica.⁵⁵ No caso da intolerância, recomendamos aos médicos que esperem pela resolução completa dos efeitos secundários do agente inicial antes de mudar para o segundo agente, que pode ser titulado de acordo com as recomendações usuais. No caso de falta de resposta clínica, que definimos empiricamente como deterioração significativa apesar do uso de medicação sintomática com uma dose eficaz durante pelo menos 6 meses, mudar para o segundo agente pode ser feito de um dia para o outro, com titulação mais rápida (em intervalos de duas semanas) até que a dose mínima eficaz seja alcançada. Não recomendamos uma mudança devido ao défice de resposta após vários anos de tratamentos com ChEI, visto que isto normalmente indica a progressão natural para uma fase mais severa da doença. Na nossa experiência, estas pessoas beneficiam da adição de memantina em vez da troca por um segundo ChEI. Infelizmente, a memantina só é reembolsada como monoterapia e só numa província canadiana.

Descontinuação da terapia. Descontinuar a terapia com ChEIs ou memantina é cientificamente e emocionalmente desafiante, e nenhum ensaio clínico orienta satisfatoriamente os médicos confrontados com esta decisão difícil. O CCCDTD identificou algumas indicações para a descontinuação do tratamento da DA⁵⁰ (Tabela3).

Table 3 Indications for discontinuation of therapy in AD (adapted from Hogan et al⁵⁰)

1. The patient and (or) their proxy decision maker decide to stop
2. Refusal to take the medication
3. Nonadherence to the medication
4. No response to therapy after a reasonable trial
5. Intolerable side effects
6. Comorbidities making continued use of the agent risky or futile
7. Progression to a stage of the disease where there is no significant benefit from continued therapy

Some of these recommendations are very clear in their indication (Criteria 1, 2, 3, and 5), while others are open to interpretation (Criteria 4, 6, and 7) and should be guided by individualized clinical judgment.

Emerging Treatments

Ever since Selkoe's proposal of the amyloid hypothesis^{8,56} some 20 years ago, and as a result of our growing understanding of the multiple genes and proteins involved in the complex pathogenesis of AD, most pharmaceuticals in the development pipeline are created to act on individual protein targets in the hope of slowing or halting disease progression (and thus are potentially disease-modifying). In the discussion that follows, we attempt to place new drugs within this molecular framework and offer a road map to the mechanistic underpinnings of the categories of drugs in question. For more details, an authoritative review of the current state of phase II and III trials has recently been published.⁵⁷

Amyloid-Based Therapies

The amyloid cascade hypothesis⁵⁶ suggests that the accumulation of A β is the initial trigger to the AD pathophysiological process, and that all downstream events, potentially as, or possibly even more, devastating to neuronal integrity are simply consequential. Preventing the production, increasing or promoting the removal, and reducing the effective putative toxicity of A β are obvious goals.

Reducing A β Production

BACE1. Shifting of APP processing away from the amyloidogenic β -secretase (also called the β -site APP-cleaving enzyme 1 or BACE1) toward the nonamyloidogenic α -secretase pathway can be achieved by blocking BACE1. Inhibiting this enzyme directly may be problematic because it also cleaves numerous other substrates, including one involved in myelination, but an early candidate has completed a phase I trial.⁵⁸

Indirect modulation of BACE1 activity is possible through complex mechanisms involving the PPAR γ .⁵⁹ When stimulated, this factor reduces expression of BACE1⁶⁰ and leads to reductions in APP concentrations.⁶¹ Because of its actions on glucose and lipids, PPAR γ is an important target in type II diabetes. Known PPAR γ ligands include the diabetic drugs rosiglitazone and pioglitazone. Although most RCTs of these drugs in AD are still ongoing, initial reports are not encouraging.^{62,63}

γ -Secretase. As depicted in Figure 1, γ -secretase cleaves both sAPP α and, completing the amyloidogenic pathway, sAPP β . It is also involved in numerous other processes, including the notch-signalling pathway critical to cell differentiation.⁶⁴ Numerous candidate drugs are in various trial phases. Despite promising phase II results, negative outcomes have led Eli Lilly to stop development of their inhibitor semagacestat⁶⁵ after completing 2 phase III trials.⁶⁶

Not all A β s are created equal. The amyloidogenic pathway can produce A β peptides of sizes varying from 37 to 42 amino acids. The longer A β 42 species is thought to be critical to the aggregation process.⁶⁷ Certain chemicals, including some nonsteroidal antiinflammatory drugs (commonly referred to as NSAIDs), collectively known as selective A β 42 lowering agents (commonly referred to as SALAs), can modulate γ -secretase to shift A β production toward the shorter form.⁶⁸ The first of these agents to clinical trials was tarenflurbil (R-flurbiprofen). Initial phase II results were encouraging,⁶⁹ but phase III RCTs failed to show beneficial effects.⁷⁰

α -Secretase. Shunting of APP toward nonamyloidogenesis could be achieved by stimulating α -secretase. Through a myriad of complex mechanisms, numerous agents appear to do just that, but their role in the treatment of AD is not established.⁷¹ Candidates are in phase I or II studies, including exebryl-1, which potentially increases α -secretase activity, decreases β -secretase activity, and may even reduce tau aggregation.⁷²

Preventing A β Accumulation and Promoting Clearance

Regardless of any remaining controversy concerning which of the A β species is most responsible for its ascribed neurotoxicity,⁷³ removal of all of its forms is a legitimate objective. Numerous agents able to prevent its self-association and downstream aggregation or even promote disaggregation are under investigation.⁷⁴

Preventing Aggregation. Alzhemed (tramiprosate or homotaurine) is a chemically produced agent naturally found in seaweed. As an early antiaggregant involved in human studies, it showed encouraging phase II trials.⁷⁵ Results from the subsequent phase III trial proved disappointing, perhaps as a consequence of an unusually high placebo response.⁷⁶ Post hoc analysis using volumetric magnetic resonance imaging showed possible slowing of

Tabela 3 Indicações para a descontinuação da terapia na DA (adaptado de «Hogan et al»⁵⁰)

1. O paciente e (ou) o seu representante nas decisões decidam parar
2. Recusa em tomar a medicação
3. A não aderência à medicação
4. Não existência de resposta à terapia depois de um tempo de tratamento razoável
5. Efeitos secundários intoleráveis
6. Comorbidades que fazem com que o uso contínuo de agentes seja arriscado ou fútil
7. Progressão para uma fase da doença onde não exista um benefício significativo da terapia contínua

Algumas destas recomendações são muito claras nas suas indicações (critério 1, 2, 3, e 5), enquanto que outras estão abertas a interpretação (critério 4, 6, e 7) e devem ser orientadas pelo discernimento clínico individual.

Tratamentos emergentes

Desde a proposta de Selkoe acerca da hipótese amiloide^{8,56} há cerca de 20 anos atrás, e como um resultado do nosso conhecimento crescente sobre os múltiplos genes e proteínas envolvidos na patogénese da DA, a maior parte dos fármacos no *pipeline* de desenvolvimento são criados para atuar em alvos de proteínas individuais, na esperança de abrandar ou parar o desenvolvimento da doença (e, portanto, são potenciais modificadores da doença). Na discussão que se seguiu, tentámos colocar novos medicamentos dentro desta estrutura molecular e oferecer um mapa para os fundamentos mecanicistas das categorias dos medicamentos em questão. Para mais detalhes, uma análise oficial do estado atual dos ensaios da fase II e III foi recentemente publicada.⁵⁷

Terapias baseadas na amiloide

A hipótese da cascata amiloide⁵⁶ sugere que a acumulação de A β é o despoletador inicial para o processo fisiopatológico da DA, e todos os eventos a jusante, potencialmente tão, ou possivelmente ainda mais, devastadores para a integridade neuronal, são simplesmente consequenciais. Prevenir a produção, aumentar ou promover a eliminação, e reduzir a toxicidade eficaz suposta de A β são objetivos óbvios.

Reduzir a produção de A β .

BACE1. Mudar o processamento da PPA da b-secretase amiloideogénica (também chamada a enzima 1b-site cliva-PPA ou BACE1) para a via não amiloideogénica a-secretase pode ser alcançada ao bloquear a BACE1. Inibir esta enzima diretamente pode ser problemático porque também cliva inúmeros outros substratos, incluindo o que está envolvido na mielinização, mas um candidato precoce já completou o ensaio da fase I.⁵⁸

A modulação indireta da atividade de BACE1 é possível através de mecanismos complexos envolvendo o PPAR γ .⁵⁹ Quando estimulado, este fator reduz a expressão de BACE1⁶⁰ e leva à redução de concentrações de PPA.⁶¹ Devido às suas ações sobre a glucose e lípidos, PPAR γ é um alvo importante em diabetes do tipo II. Ligantes PPAR γ conhecidos incluem os fármacos diabéticos rosiglitazona e pioglitazona. Embora a maioria dos ECR destes fármacos em DA ainda estão em curso, os relatórios iniciais não são encorajadores.^{62,63}

y-Secretase. Como é representado na Figura 1, y-Secretase cliva ambos a sAPP α e, completando o percurso amiloideogénico, a sAPP β . Também está envolvida em outros processos, incluindo a via de sinalização *notch*, fundamental para a diferenciação celular.⁶⁴ Inúmeros fármacos candidatos estão em várias fases de teste. Apesar de resultados promissores na fase II, alguns resultados negativos levaram Eli Lilly a suspender o desenvolvimento do seu inibidor semagacestat⁶⁵ depois de completar dois ensaios da fase III.⁶⁶

Nem todos os A β s são iguais. O percurso amiloideogénico pode produzir peptídeos Ab com tamanhos que variam dos 37 aos 42 amino ácidos. Pensa-se que as espécies mais longas de A β 42 são críticas para o processo de agregação.⁶⁷ Certos químicos, incluindo alguns fármacos anti-inflamatórios não esteróides (normalmente referidos como NSAIDS, em inglês), conhecidos coletivamente como agentes redutores seletivos de A β 42, (normalmente referidos como SALAS, em inglês), podem modular y-Secretase para deslocar a produção de A β na direção da forma mais curta.⁶⁸ Os primeiros destes agentes a ter ensaios clínicos foi tarenflurbil (R-flurbiprofen). Os resultados da fase II inicial foram encorajadores,⁶⁹ mas os ECRs da fase III não conseguiram demonstrar efeitos benéficos.⁷⁰

α -Secretase. O desvio da PPA na direção da não amiloideogénese poderia ser alcançado ao estimular a α -secretase. Através de uma miríade de mecanismos complexos, vários agentes parecem fazer isso mesmo, mas a sua função no tratamento da DA não foi estabelecida.⁷¹ Os candidatos estão nos estudos da fase I ou II, incluindo exebryl-1, que potencialmente aumenta a atividade da α -secretase, diminui a atividade da β -secretase, e pode até reduzir a agregação da tau.⁷²

Prevenir a acumulação de A β e promover apuramento.

Independentemente de qualquer controvérsia remanescente sobre qual das espécies A β é a maior responsável pela sua atribuída neurotoxicidade,⁷³ a remoção de todas as suas formas é um objetivo legítimo. Vários agentes capazes de prevenir a sua auto- associação e agregação a jusante ou até promover desagregação estão sobre investigação.⁷⁴

Prevenir Agregação. Alzhemed (tramiprosate ou homotaurine) é um agente produzido quimicamente, encontrado naturalmente em algas. Como um antiagregante precoce envolvido em estudos em humanos, mostrou resultados encorajadores em ensaios da fase I.⁷⁵ Os resultados do ensaio da fase III subsequentes foram decepcionantes, talvez como uma consequência da resposta anormalmente alta do placebo.⁷⁶ A análise *post hoc* usando ressonância magnética volumétrica mostrou a possível desaceleração da atrofia

hippocampal atrophy.⁷⁷ The product has since been marketed as a memory loss–preventing nutraceutical (Vivimind) and generated much controversy. Caution is warranted as some data also suggest the drug may promote tau aggregation.⁷⁸

A β aggregation, as well as numerous other pathological processes involved in AD, is promoted by the presence of certain metals, such as copper or zinc.⁷⁹ Small agents, such as quinolone analogues, are able to interfere with this interaction and produce positive effects in murine models⁸⁰ and in human phase II trials,^{81,82} but phase III trials have not yet been undertaken.

Other antiaggregants also showing promise that are currently in phase II trials include a polyphenol derived from green tea (epigallocatechin-3-gallate)⁸³ and an uncommon stereoisomer of the carbohydrate inositol (scyllo-inositol).⁸⁴

Promoting Clearance. Approaches to enhancing clearance include both passive and active immunization. Passive immunization includes monoclonal humanized antibodies (ending with the suffix -zumab). At least 6 candidates are presently under active phase II or III investigations, and results, although not spectacular, are promising.⁵⁷ Healthy donor-derived intravenous immunoglobulin can be used as a form of passive immunization. It contains naturally occurring anti-A β antibodies, which are reduced in patients with AD. Although this agent is polyclonal and less specific, phase II trials have showed favourable outcomes,^{85,86} and phase III trials are ongoing.⁸⁷

As for active immunization, the phase I study involving AN172 (the first vaccine used in humans) had to be prematurely terminated because of the development of aseptic meningitis in 18 patients (of 300, or 6%).⁸⁸ This aggressive autoimmunity was attributed in part to the sensitization of cytotoxic T-cells.⁸⁹ One patient who died of the encephalitis showed significant clearing of A β plaques.⁹⁰ Surviving patients who developed antibodies showed less functional decline,⁹¹ but long-term postmortem analysis showed, despite documented reductions in A β load, continued progression of other markers of neurodegeneration.⁹² Numerous new vaccines are entering phase I trials and appear to reduce A β load without producing encephalitis.⁹³

Although numerous stage II trials mentioned above have been promising, it should be noted that none of the completed phase III trials have yet to report positive results. There are surely several important factors that may explain these negative results,⁹⁴ but many are turning back and re-examining the hypothesis, including one of its creators.⁹⁵

Nonamyloid Strategies

The most salient neuropathological features present in brains of patients with AD are A β plaques and, as the amyloid cascade hypothesis would have it, secondary hyperphosphorylated tau-based NFTs. Other downstream findings include inflammation, oxidative stress, and excitotoxicity (Figure 1). Irrespective of the validity of the hypothesis or the actual sequence of events, any implicated

process amenable to pharmacological modulation represents a viable target.

Tau-Targeted Therapies. Regardless of the inaugural event in AD,⁹⁶ because clinical severity is anatomically more closely related to tau pathology staging⁹⁷ than to A β accumulations^{98–100} it justifies targeting tau. Hyperphosphorylation of the tau leads to formation of NFTs. A key phosphorylation enzyme (a kinase) in this process is GSK3, while protein phosphatase 2A is responsible for dephosphorylation.¹⁰¹

Two well-known drugs, the mood stabilizers valproic acid (also an antiepileptic) and lithium, demonstrate some degree of GSK3 inhibition. For these drugs, analysis of available data and results from a phase II trial are not encouraging enough to justify proceeding to phase III studies,¹⁰² possibly because brain concentrations high enough to inhibit GSK3 cannot be reached without untoward side effects. At least 5 other candidates have undergone encouraging phase II studies and are awaiting phase III conformation,⁵⁷ including vitamin B₃ (nicotinamide)¹⁰³ and methylene blue (Rember).¹⁰⁴

Other Downstream Processes to Target. More generalized targets, such as inflammation, oxidative stress (most often impacting mitochondria), and excitotoxicity, are also being actively explored,⁵⁷ but no convincing benefits have been demonstrated. Mitochondrial dysfunction is an emerging target.^{105,106} Mitochondrial stabilization was latrepirdine's (dimebon) main putative mode of action. Despite spectacular results from a phase II study in Russia,¹⁰⁷ a recent phase III study conducted in North America was negative.

Final Remarks

Pharmacological options are presently available for symptomatic treatment of AD. These treatments provide mild but sustained benefits. Before disease-modifying approaches become available, optimizing the use of the available treatment options is crucial. This is particularly important, because, although our growing understanding of the amyloid hypothesis and drug discovery targeting single steps in the hypothesized pathophysiological process have generated much enthusiasm, results of phase III trials have been relentlessly negative. The amyloid cascade hypothesis, the validity of our animal models, and even our ability to conduct clinical trials that will detect disease modification in patients with already diagnosed AD or even mild cognitive impairment (commonly referred to as MCI) are being questioned.¹⁰⁸ The amyloid cascade hypothesis remains, but more attention is directed at the role of other disease mechanisms.^{109,110}

Acknowledgements

Dr Massoud and Dr Léger have both received speaker's honoraria, consultant fees, and research support from Pfizer, Janssen Ortho Inc, Novartis, and Lundbeck.

The Canadian Psychiatric Association proudly supports the In Review series by providing an honorarium to the authors.

do hipocampo.⁷⁷ O produto desde então tem sido comercializado como uma prevenção da perda de memória; um nutracêutico (Vivimind), e tem gerado muita controvérsia. É necessária precaução visto que alguns dos dados também sugerem que o fármaco pode promover a agregação de tau.⁷⁸

A agregação A β , tal como inúmeros outros processos patológicos que envolvem DA, é promovida pela presença de certos metais, tal como cobre ou zinco.⁷⁹ Pequenos agentes, como análogos de quinolona, são capazes de interferir com esta interação e produzir efeitos positivos em modelos murinos⁸⁰ e em ensaios humanos da fase II,^{81,82} mas ensaios da fase III ainda não foram realizados.

Outros antiagregantes que estão atualmente em estudos de fase II incluem um polifenol derivado do chá verde (epigallocatequina-3-galato)⁸³ e um estereoisómero raro de inositol carboidratos (xilo-inositol) e também se revelam promissores.⁸⁴

Promover o *Apuramento*. Abordagens para melhorar o apuramento incluem imunizações tanto passivas como ativas. A imunização passiva inclui anticorpos monoclonais humanizados (que terminam com o sufixo-zumab). Pelo menos 6 candidatos estão atualmente em fase ativa II ou em investigação da III, e os resultados, embora não espetaculares, são promissores.⁵⁷ A imunoglobulina intravenosa derivada de um dador saudável pode ser utilizada como uma forma de imunização passiva. Contém anticorpos anti-A β que ocorrem naturalmente e estão reduzidos em pacientes com DA. Embora este agente seja policlonal e menos específico, os ensaios de fase II mostraram resultados favoráveis,^{85,86} e os ensaios de fase III estão em curso.⁸⁷

Quanto à imunização ativa, o estudo de fase I envolvendo AN172 (a primeira vacina usada em seres humanos) teve que ser encerrado prematuramente por causa do desenvolvimento de meningite asséptica em 18 pacientes (de 300, ou 6%).⁸⁸ Esta auto-imunidade agressiva foi atribuída em parte à sensibilização de células T cito tóxicas.⁸⁹

Um paciente que morreu de encefalite mostrou apuramento significativo de placas A β .⁹⁰ Os Pacientes sobreviventes que desenvolveram anticorpos mostraram declínio menos funcional,⁹¹ mas a análise post-mortem a longo prazo mostrou, apesar das reduções documentadas na carga A β , uma progressão continuada de outros marcadores de neurodegeneração.⁹² Inúmeras novas vacinas estão a entrar em ensaios de fase I e parecem reduzir a carga A β sem produzir encefalite.⁹³

Apesar de numerosos ensaios de fase II mencionados acima terem sido promissores, deve-se notar que nenhum dos ensaios de fase III concluídos apresentaram resultados positivos. Há certamente vários fatores importantes que podem explicar esses resultados negativos,⁹⁴ mas muitos estão a voltar atrás e reexaminar a hipótese, incluindo um dos seus criadores.⁹⁵

Estratégias não amilóides

As características neuropatológicas mais marcantes presentes no cérebro de pacientes com DA são placas A β e, como a hipótese amilóide cascata mostra, NFTs hiperfosforiladas baseadas em tau secundárias. Outras descobertas a jusante incluem inflamação, stress oxidativo e excitotoxicidade (Figura 1). Independentemente da validade da hipótese ou da sequência dos acontecimentos, qualquer processo

implicado passível de modulação farmacológica representa um alvo viável.

Terapias direcionadas a Tau. Independentemente do evento inaugural em DA,⁹⁶ o facto da gravidade clínica ser anatomicamente mais intimamente relacionada com o preparo⁹⁷ da patologia tau do que com acumulações⁹⁸⁻¹⁰⁰ A β justifica a segmentação da tau. Hiperfosforilação da tau leva à formação de NFTs. Uma enzima chave de fosforilação (uma cinase) neste processo é a GSK3, enquanto a proteína fosfatase 2A é responsável pela desfosforilação.¹⁰¹

Dois fármacos bem conhecidos, os estabilizadores de humor ácido, o valproíco (também um anti-epiléptico) e lítio, demonstraram algum grau de inibição de GSK3. Para estes medicamentos, a análise dos dados disponíveis e os resultados de um ensaio clínico de fase II não são suficientemente animadores para justificar o prosseguimento de estudos para a fase III,¹⁰² possivelmente porque as concentrações cerebrais suficientemente altas para inibir GSK3 não podem ser alcançadas sem efeitos colaterais indesejáveis. Pelo menos cinco outros candidatos passaram por encorajadores estudos de fase II e estão à espera de conformação da fase III,⁵⁷ incluindo a vitamina B3 (nicotinamida)¹⁰³ e azul de metileno (Rember).¹⁰⁴

Outros processos a jusante da meta. Alvos mais generalizados, como a inflamação, o stress oxidativo (na maioria das vezes afetando mitocôndrias) e excitotoxicidade, também estão a ser ativamente explorados,⁵⁷ mas não demonstraram nenhum benefício convincente. A disfunção mitocondrial é um alvo emergente.^{105,106} A estabilização mitocondrial foi o principal modo de ação putativo de latrepirdine (dimebon). Apesar dos resultados espetaculares de um estudo de fase II na Rússia,¹⁰⁷ um estudo recente de fase III realizado na América do Norte foi negativo.

Considerações Finais

Opções farmacológicas estão presentemente disponíveis para o tratamento sintomático da DA. Estes tratamentos proporcionam benefícios leves, mas sustentados. Antes das abordagens modificadoras da doença se tornarem disponíveis, é crucial otimizar o uso das opções de tratamento disponíveis. Isto é particularmente importante, porque, apesar da nossa crescente compreensão da hipótese amilóide e da descoberta de medicamentos visando passos individuais no processo da hipótese fisiopatológica terem gerado muito entusiasmo, os resultados de ensaios de fase III têm sido incessantemente negativos. A hipótese da cascata amilóide, a validade dos nossos modelos animais, e até mesmo a nossa capacidade de realização de ensaios clínicos que iram detetar a modificação da doença em pacientes com DA já diagnosticados ou até com leve comprometimento cognitivo (normalmente referido como MCI) estão a ser questionadas.¹⁰⁸ A hipótese da cascata amilóide permanece, mas é dirigida mais atenção ao papel dos outros mecanismos da doença.^{109,110}

Agradecimentos

Dr. Massoud e Dr. Léger ambos receberam honorários do orador, honorários de consultores, e apoio de pesquisa da Pfizer, Janssen Ortho Inc, Novartis e Lundbeck.

A Associação Psiquiátrica Canadiana apoia orgulhosamente a série «In Review», fornecendo um honorário aos autores.

References

- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2009 [Internet]. London (GB): Alzheimer's Disease International; 2009 [cited 2010 Oct 22]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/worldreport>.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2010 [Internet]. London (GB): Alzheimer's Disease International; 2010 [cited 2010 Oct 22]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/worldreport>.
- Alzheimer Society. Rising tide: the impact of dementia on Canadian society [Internet]. Toronto (ON): Alzheimer Society; 2010 [cited 2010 Oct 25]. Available from: http://www.alzheimer.ca/english/rising_tide/rising_tide_report.htm.
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329–344.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81:741–766.
- Selkoe DJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):627–638.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56–67.
- Harris ME, Hensley K, Butterfield DA, et al. Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta-amyloid peptide (1–40) in cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol*. 1995;131:193–202.
- Mattson MP, Cheng B, Davis D, et al. beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci*. 1992;12:376–389.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999;66:137–147.
- Lue LF, Kuo YM, Roher AE, et al. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 1999;155:853–862.
- McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;46:860–866.
- Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1993;16:460–465.
- Lee VM. Disruption of the cytoskeleton in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:663–668.
- Trojanowski JQ, Lee VM. Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *FASEB J*. 1995;9:1570–1576.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5:735–741.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813–817.
- Ewbank DC, Arnold SE. Cool with plaques and tangles. *N Engl J Med*. 2009;360:2357–2359.
- Savva GM, Wharton SB, Ince PG, et al. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009;360:2302–2309.
- Troncoso JC, Zondeman AB, Resnick SM, et al. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*. 2008;64:168–176.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–1351.
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999;12:1130–1134.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069–1075.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1898.
- Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683–689.
- Bocti C, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimers Dement*. 2007;3:398–403.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757–767.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623–1630.
- Deschaintre Y, Richard F, Leys D, et al. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:674–680.
- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982;215:1237–1239.
- Bentley P, Driver J, Dolan RJ. Modulation of fusiform cortex activity by cholinesterase inhibition predicts effects on subsequent memory. *Brain*. 2009;132:2356–2371.
- Seltzer B. Donepezil: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1011–1023.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD0001190.
- Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clin Interv Aging*. 2007;2:17–32.
- Darvesh S, Hopkins DA, Gula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:131–138.
- Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, et al. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:S23–S28.
- Winblad B, Grossberg G, Frolich L, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:S14–S22.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD0001191.
- Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release in Alzheimer's disease: profile report. *Drugs Aging*. 2006;23:839–842.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001747.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1283–1290.
- Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:89–109.
- Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi YB, et al. NMDA receptors: from genes to channels. *Trends Pharmacol Sci*. 1996;17:348–355.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003154.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:317–324.
- Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:69–80.
- Burns A, O'Brien J, BAP Dementia Consensus, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2006;20(6):732–755.

Referências

- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2009 [Internet]. London (GB): Alzheimer's Disease International; 2009 [cited 2010 Oct 22]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/worldreport>.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2010 [Internet]. London (GB): Alzheimer's Disease International; 2010 [cited 2010 Oct 22]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/worldreport>.
- Alzheimer Society. Rising tide: the impact of dementia on Canadian society [Internet]. Toronto (ON): Alzheimer Society; 2010 [cited 2010 Oct 25]. Available from: http://www.alzheimer.ca/english/rising_tide/rising_tide_report.htm.
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329–344.
- Seikoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81:741–766.
- Seikoe DJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):627–638.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56–67.
- Harris ME, Hensley K, Butterfield DA, et al. Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta-amyloid peptide (1–40) in cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol*. 1995;131:193–202.
- Mattson MP, Cheng B, Davis D, et al. beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J. Neurosci*. 1992;12:376–389.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1999;66:137–147.
- Lue LF, Kuo YM, Roher AE, et al. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 1999;155:853–862.
- McLean CA, Cherny RA, Fraser FW, et al. Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999;46:860–866.
- Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1993;16:460–465.
- Lee VM. Disruption of the cytoskeleton in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:663–668.
- Trojanowski JQ, Lee VM. Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *FASEB J*. 1995;9:1570–1576.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5:735–741.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813–817.
- Ewbank DC, Arnold SE. Cool with plaques and tangles. *N Engl J Med*. 2009;360:2357–2359.
- Savva GM, Wharton SB, Ince PG, et al. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009;360:2302–2309.
- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, et al. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*. 2008;64:168–176.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–1351.
- Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999;12:1130–1134.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069–1075.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–1896.
- Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683–689.
- Bocsi C, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimers Dement*. 2007;3:398–403.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757–767.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623–1630.
- Deschaintre Y, Richard F, Leys D, et al. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:674–680.
- Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. 1982;215:1237–1239.
- Bentley P, Driver J, Dolan RJ. Modulation of fusiform cortex activity by cholinesterase inhibition predicts effects on subsequent memory. *Brain*. 2009;132:2356–2371.
- Seltzer B. Donepezil: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1011–1023.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001190.
- Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. *Clin Interv Aging*. 2007;2:17–32.
- Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:131–138.
- Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, et al. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:S23–S28.
- Winblad B, Grossberg G, Frolich L, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:S14–S22.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD001191.
- Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release in Alzheimer's disease: profile report. *Drugs Aging*. 2006;23:839–842.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001747.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1283–1290.
- Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:89–109.
- Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi YB, et al. NMDA receptors: from genes to channels. *Trends Pharmacol Sci*. 1996;17:348–355.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD003154.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:317–324.
- Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:69–80.
- Burns A, O'Brien J. BAP Dementia Consensus, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2006;20(6):732–755.

48. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1154–1166.
49. Fillit HM, Doody RS, Binaso K, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacotherapy*. 2006;4(Suppl A):S9–S24.
50. Hogan DB, Bailey P, Carswell A, et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3:355–384.
51. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:561–572.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alzheimer's disease—donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review)—final appraisal [Internet]. London (GB): NICE; 2011 [cited 2011 Jul 7]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=322952>.
53. Qaseem A, Snow V, Cross JT, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148:370–378.
54. Raina P, Santaguida P, Ismail A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148:379–397.
55. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):372–378.
56. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991;6:487–498.
57. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010;9:702–716.
58. Tang J. Beta-secretase as target for amyloid-reduction therapy. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P74–P74.
59. Landreth G, Jiang Q, Mandrekar S, et al. PPARgamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5:481–489.
60. Sastre M, Dewachter I, Rossner S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress beta-secretase gene promoter activity by the activation of PPARgamma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:443–448.
61. d'Abramo C, Massone S, Zingg J-M, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in amyloid precursor protein processing and amyloid beta-mediated cell death. *Biochem J*. 2005;391:693–698.
62. Risner ME, Saunders AM, Altmann JFB, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:246–254.
63. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Effects of rosiglitazone as monotherapy in APOE4-stratified subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P86–P86.
64. Tomita T. Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease treatment. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:661–679.
65. Henley D, May P, Dean R, et al. Development of senagacestat (LY450139), a functional γ -secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1657–1664.
66. Eli Lilly. Lilly halts development of senagacestat for Alzheimer's disease based on preliminary results of phase III clinical trials [Internet]. Indianapolis (IN): Eli Lilly; 2010 [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=499794>.
67. McGowan E, Pickford F, Kim J, et al. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron*. 2005;47:191–199.
68. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest*. 2003;112:440–449.
69. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, et al. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:483–493.
70. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:2557–2564.
71. Hooper NM, Turner AJ. The search for alpha-secretase and its potential as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Curr Med Chem*. 2002;9:1107–1119.
72. Snow A, Cummings J, Lake T, et al. Exebryl-1: a novel small molecule currently in human clinical trials as a disease-modifying drug for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P418–P418.
73. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:101–112.
74. Amijee H, Scopes DIC. The quest for small molecules as amyloid inhibiting therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:33–47.
75. Aisen PS, Saumier D, Briand R, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:1757–1763.
76. Sabbagh M. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:167–185.
77. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:550–557.
78. Santa-Maria I, Hernández F, Del Rio J, et al. Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Mol Neurodegener*. 2007;2:17.
79. Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10:145–163.
80. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron*. 2008;59:43–55.
81. Faux NG, Ritchie CW, Gunn A, et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:509–516.
82. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:779–786.
83. Mandel SA, Amit T, Kalfon L, et al. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). *J Alzheimers Dis*. 2008;15:211–222.
84. Fenili D, Brown M, Rappaport R, et al. Properties of scyllo-inositol as a therapeutic treatment of AD-like pathology. *J Mol Med*. 2007;85:603–611.
85. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2004;75:1472–1474.
86. Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, et al. 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1728–1736.
87. Dodel R, Neff F, Noelker C, et al. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs*. 2010;70:513–528.

48. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1154–1166.
49. Filitt HM, Doody RS, Binaso K, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacotherapy*. 2006;4(Suppl A):S9–S24.
50. Hogan DB, Bailey P, Carswell A, et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3:355–384.
51. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:561–572.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alzheimer's disease—donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine (review)—final appraisal [Internet]. London (GB): NICE; 2011 [cited 2011 Jul 7]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=322952>.
53. Qaseem A, Snow V, Cross JT, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148:370–378.
54. Raina P, Santaguida P, Ismail A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148:379–397.
55. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):372–378.
56. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991;6:487–498.
57. Mangiatasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010;9:702–716.
58. Tang J. Beta-secretase as target for amyloid-reduction therapy. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P74–P74.
59. Landreth G, Jiang Q, Mandrekar S, et al. PPARgamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5:461–489.
60. Sastre M, Dewachter I, Rossner S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress beta-secretase gene promoter activity by the activation of PPARgamma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:443–448.
61. d'Abramo C, Massone S, Zingg J-M, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in amyloid precursor protein processing and amyloid beta-mediated cell death. *Biochem J*. 2005;391:693–698.
62. Risner ME, Saunders AM, Altman JFB, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:246–254.
63. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Effects of rosiglitazone as monotherapy in APOE4-stratified subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P86–P86.
64. Tomita T. Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease treatment. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:661–679.
65. Henley D, May P, Dean R, et al. Development of semagacestat (LY450139), a functional γ -secretase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1657–1664.
66. Eli Lilly. Lilly halts development of semagacestat for Alzheimer's disease based on preliminary results of phase III clinical trials [Internet]. Indianapolis (IN): Eli Lilly; 2010 [cited 2011 Jan 15]. Available from: <http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=499794>.
67. McGowan E, Pickford F, Kim J, et al. Abeta42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron*. 2005;47:191–199.
68. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, et al. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest*. 2003;112:440–449.
69. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, et al. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:483–493.
70. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:2557–2564.
71. Hooper NM, Turner AJ. The search for alpha-secretase and its potential as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Curr Med Chem*. 2002;9:1107–1119.
72. Snow A, Cummings J, Lake T, et al. Exebryl-1: a novel small molecule currently in human clinical trials as a disease-modifying drug for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009;5:P418–P418.
73. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:101–112.
74. Amijee H, Scopes DIC. The quest for small molecules as amyloid inhibiting therapies for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:33–47.
75. Aisen PS, Saumier D, Briand R, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:1757–1763.
76. Sabbagh M. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:167–185.
77. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:550–557.
78. Santa-Maria I, Hernández F, Del Rio J, et al. Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Mol Neurodegener*. 2007;2:17.
79. Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;10:145–163.
80. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron*. 2008;59:43–55.
81. Faux NG, Ritchie CW, Gunn A, et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:509–516.
82. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:779–786.
83. Mandel SA, Amit T, Kalfon L, et al. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). *J Alzheimers Dis*. 2008;15:211–222.
84. Fenili D, Brown M, Rappaport R, et al. Properties of scyllo-inositol as a therapeutic treatment of AD-like pathology. *J Mol Med*. 2007;85:603–611.
85. Dodel RC, Du Y, Depboylu C, et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2004;75:1472–1474.
86. Relkin NR, Szabo P, Adamiak B, et al. 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1728–1736.
87. Dodel R, Neff F, Noelker C, et al. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs*. 2010;70:513–528.

88. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64:1553–1562.
89. Orgogozo J-M, Gilman S, Dartigues J-F, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*. 2003;61:46–54.
90. Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*. 2003;9:448–452.
91. Vellas B, Black R, Thal LJ, et al. Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional decline in antibody responders. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6:144–151.
92. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372:216–223.
93. Chackerian B. Virus-like particle based vaccines for Alzheimer disease. *Hum Vaccin*. 2010;6(11):926–930.
94. Why are drug trials in Alzheimer's disease failing? *Lancet*. 2010;376:658.
95. Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*. 2009;110:1129–1134.
96. Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease—do taoists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci*. 2002;25:22–26.
97. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239–259.
98. Giannakopoulos P, Hermann F, Bussi re T, et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;60:1495–1500.
99. Grober E, Dickson D, Slivinski MJ, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging*. 1999;20:573–579.
100. Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, et al. Relative roles of plaques and tangles in the dementia of Alzheimer's disease: correlations using three sets of neuropathological criteria. *Dementia*. 1995;6:21–31.
101. Pei J-J, Sjögren M, Winblad B. Neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to identification of drug targets. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21:555–561.
102. Tariot PN, Aisen PS. Can lithium or valproate untie tangles in Alzheimer's disease? *J Clin Psychiatry*. 2009;70:919–921.
103. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *J Neurosci*. 2008;28:11500–11510.
104. Atamna H, Nguyen A, Schultz C, et al. Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways. *FASEB J*. 2008;22:703–712.
105. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2008;14:45–53.
106. Swerdlow RH. The neurodegenerative mitochondrialopathies. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:737–751.
107. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;372:207–215.
108. Becker RE, Greig NH, Giacobini E. Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices? *J Alzheimers Dis*. 2008;15:303–325.
109. Pimplikar SW. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:1261–1268.
110. Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, et al. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*. 2010;30:14946–14954.

Manuscript received, revised, and accepted February 2011.

¹ Internist-Geriatrician, Centre Hospitalier de l'Universit  de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montreal, Quebec; Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Montreal, Hôpital Notre-Dame, Service de Gériatrie, Montreal, Quebec.

² Neurologist, Neurology Service, Centre Hospitalier de l'Universit  de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montreal, Quebec; Clinical Assistant Professor and Director, Neurology Program, Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Service de Neurologie, Montreal, Quebec.

Address for correspondence: Dr F Massoud, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Service de Gériatrie, 1560 Sherbrooke Est, Montreal, QC H2L 4M1; fadi.massoud.chum@ssss.gouv.qc.ca.

Résumé : Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer

Objectif : Examiner les différentes approches pharmacologiques des manifestations cognitives, fonctionnelles et comportementales de la maladie d'Alzheimer (MA).

Méthodes : Nous avons recherché la littérature pertinente la plus récente sur le traitement pharmacologique de la MA et en avons fait une analyse critique.

Résultats : L'approche pharmacologique actuelle du traitement de la MA se fonde sur la prévention vasculaire et la thérapie symptomatique au moyen d'inhibiteurs de la cholin st rase (IdCh) et de la mémantine, un antagoniste de l'acide *N*-méthyl-D-aspartate. Des essais cliniques d'une durée de 6 à 12 mois ont démontré les bénéfices statistiquement significatifs des IdCh et de la mémantine sur les mesures des résultats cognitifs, globaux, fonctionnels, et comportementaux. En général, ces bénéfices sont modestes. Cependant, ils sont proportionnels à la dose administrée et reproductibles dans toutes les études. Surtout, ces bénéfices sont symptomatiques car ils ne changent pas le cours de la maladie. Selon la Troisième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence, ces agents sont considérés comme étant des options de traitement standards de la MA. Nous discuterons des questions pratiques liées à la prise en charge pharmacologique actuelle, comme la détermination d'attentes réalistes, la prise en charge des effets secondaires, le changement d'IdCh, et la décision de cesser le traitement. Les résultats des essais cliniques qui étudient les approches ayant le potentiel de modifier la maladie dans la MA seront aussi examinés. Malheureusement, bien que les promesses et l'enthousiasme subsistent, aucun de ces agents n'a démontré de bénéfices constants, et ces agents ne sont pas disponibles dans la pratique clinique.

Conclusion : Des options pharmacologiques sont présentement offertes pour le traitement symptomatique de la MA. Ces traitements procurent des bénéfices légers mais soutenus. Avant que des approches modifiant la maladie ne soient disponibles, l'optimisation de l'utilisation des options de traitement offertes est essentielle.

88. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64:1553–1562.
89. Orgogozo J-M, Gilman S, Dartigues J-F, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*. 2003;61:46–54.
90. Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*. 2003;9:448–452.
91. Vellas B, Black R, Thal LJ, et al. Long-term follow-up of patients immunized with AN1792: reduced functional decline in antibody responders. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6:144–151.
92. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372:216–223.
93. Chackerian B. Virus-like particle based vaccines for Alzheimer disease. *Hum Vaccin*. 2010;6(11):926–930.
94. Why are drug trials in Alzheimer's disease failing? *Lancet*. 2010;376:658.
95. Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*. 2009;110:1129–1134.
96. Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease—do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci*. 2002;25:22–26.
97. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239–259.
98. Giannakopoulos P, Herrmann F, Bussière T, et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;60:1495–1500.
99. Grober E, Dickson D, Siwinski MJ, et al. Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging*. 1999;20:573–579.
100. Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, et al. Relative roles of plaques and tangles in the dementia of Alzheimer's disease: correlations using three sets of neuropathological criteria. *Dementia*. 1995;6:21–31.
101. Pei J-J, Sjögren M, Winblad B. Neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to identification of drug targets. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21:555–561.
102. Tariot PN, Aisen PS. Can lithium or valproate untie tangles in Alzheimer's disease? *J Clin Psychiatry*. 2009;70:919–921.
103. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *J Neurosci*. 2008;28:11500–11510.
104. Atamna H, Nguyen A, Schultz C, et al. Methylene blue delays cellular senescence and enhances key mitochondrial biochemical pathways. *FASEB J*. 2008;22:703–712.
105. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2008;14:45–53.
106. Swerdlow RH. The neurodegenerative mitochondrialopathies. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:737–751.
107. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;372:207–215.
108. Becker RE, Greig NH, Giacobini E. Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices? *J Alzheimers Dis*. 2008;15:303–325.
109. Pimplikar SW. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:1261–1268.
110. Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, et al. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci*. 2010;30:14946–14954.

Manuscript received, revised, and accepted February 2011.

† Internist-Geriatrian, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec; Associate Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Montreal, Hôpital Notre-Dame, Service de Gériatrie, Montréal, Québec.

‡ Neurologist, Neurology Service, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec; Clinical Assistant Professor and Director, Neurology Program, Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Service de Neurologie, Montréal, Québec.

Address for correspondence: Dr F Massoud, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Service de Gériatrie, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, QC H2L 4M1; fadi.massoud.chum@ssss.gouv.qc.ca.

Résumé : Traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer

Objectif : Examiner les différentes approches pharmacologiques des manifestations cognitives, fonctionnelles et comportementales de la maladie d'Alzheimer (MA).

Méthodes : Nous avons recherché la littérature pertinente la plus récente sur le traitement pharmacologique de la MA et en avons fait une analyse critique.

Résultats : L'approche pharmacologique actuelle du traitement de la MA se fonde sur la prévention vasculaire et la thérapie symptomatique au moyen d'inhibiteurs de la cholinestérase (IdCh) et de la mémantine, un antagoniste de l'acide N-méthyl-D-aspartate. Des essais cliniques d'une durée de 6 à 12 mois ont démontré les bénéfices statistiquement significatifs des IdCh et de la mémantine sur les mesures des résultats cognitifs, globaux, fonctionnels, et comportementaux. En général, ces bénéfices sont modestes. Cependant, ils sont proportionnels à la dose administrée et reproductibles dans toutes les études. Surtout, ces bénéfices sont symptomatiques car ils ne changent pas le cours de la maladie. Selon la Troisième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence, ces agents sont considérés comme étant des options de traitement standards de la MA. Nous discuterons des questions pratiques liées à la prise en charge pharmacologique actuelle, comme la détermination d'attentes réalistes, la prise en charge des effets secondaires, le changement d'IdCh, et la décision de cesser le traitement. Les résultats des essais cliniques qui étudient les approches ayant le potentiel de modifier la maladie dans la MA seront aussi examinés. Malheureusement, bien que les promesses et l'enthousiasme subsistent, aucun de ces agents n'a démontré de bénéfices constants, et ces agents ne sont pas disponibles dans la pratique clinique.

Conclusion : Des options pharmacologiques sont présentement offertes pour le traitement symptomatique de la MA. Ces traitements procurent des bénéfices légers mais soutenus. Avant que des approches modifiant la maladie ne soient disponibles, l'optimisation de l'utilisation des options de traitement offertes est essentielle.

Copyright of Canadian Journal of Psychiatry is the property of Canadian Psychiatric Association and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.

Direitos de Autor sobre o «Canadian Journal of Psychiatry» é propriedade da «Canadian Psychiatric Association» e seu conteúdo não pode ser copiado ou enviado por email para vários sites ou enviada para um servidor de listas, sem expressa autorização por escrito do titular dos direitos autorais. No entanto, os usuários podem imprimir, descarregar ou enviar artigos por e-mail para uso individual.